

# Autoinflammatorische Krankheiten – Von der Biochemie zur klinischen Anwendung

## Autoinflammatory Syndromes – from Research to Clinical Applications



K. Welsch, A. S. Yazdi

Zentrum für seltene Erkrankungen, Universitäts-Hautklinik, Tübingen

### Lernziele

- ▼
- Kenntnisse über
  - ▶ angeborene Immunität
  - ▶ Interleukin-1-Zytokine
  - ▶ Pathogenese der Fiebersyndrome
  - ▶ Typen von Fiebersyndromen
  - ▶ Therapie von autoinflammatorischen Erkrankungen

### Einleitung

▼

Das körpereigene Immunsystem dient vor allem der Erkennung und Abwehr von mikrobiellen oder sterilen Noxen. Unterschieden wird zwischen der angeborenen Immunantwort und der erlernten, adaptiven Immunreaktion.

Während der Immunreaktion wird initial das angeborene Immunsystem aktiviert, z.B. über Phagozytose von Fremdkörpern. Diese Antwort ist stets ungerichtet und nicht noxenspezifisch, sodass das angeborene Immunsystem mit demselben Reaktionsmuster auf eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen identisch reagieren kann. Als Aktivatoren der frühen Immunantwort werden über die Evolution konservierte Strukturen erkannt, die PAMPs (Pathogen-associated molecular Patterns) für mikrobielle Strukturen, bzw. die DAMPs (Danger-associated molecular Patterns) für sterile Noxen. Diese DAMPs und PAMPs werden durch Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR), die auf Makrophagen, dendritischen Zellen, aber auch epithelialen Zellen exprimiert werden [1], erkannt und initiieren so eine Immunantwort [2].

### Angeborene Immunrezeptoren

▼

Die angeborene Immunantwort ist jedoch nicht in der Lage ein Gedächtnis aufzubauen, sodass der nächste Kontakt mit der identischen Noxe einen identischen Ablauf der Entzündungsreak-

tion evoziert. Im Gegensatz dazu kann die erlernte, adaptive Immunantwort über die Generation Antigen-spezifischer T- und B-Lymphozyten, die ein immunologisches Gedächtnis besitzen, bei erneutem Kontakt mit dem Antigen schnell und zielgerichtet reagieren. Diese Fähigkeit wird bei Immunisierungen genutzt [3]. Im Rahmen der Immunisierung wird auch ersichtlich, dass angeborene und erlernte Immunantwort sich gegenseitig ergänzen, denn bei jeder Impfung wird stets ein Adjuvans benötigt, das die angeborene Immunantwort stimuliert. Beide Formen der Immunantwort stellen somit 2 voneinander abhängige Prozesse dar. Zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems verfügt der Organismus über PRRs, die entweder intrazelluläre oder extrazelluläre Gefahr erkennen. Die Toll-like-Rezeptoren (TLRs) dienen der Überwachung des Extrazellulärraums und erkennen meist mikrobielle Strukturen, wie Lipopolysaccharide (LPS) aus gramnegativen Bakterien oder mikrobielle Nukleinsäuren. Während die TLRs entweder an der Zellmembran oder in Endosomen lokalisiert sind, sind die Nod-like-Rezeptoren (NLRs) deren zytoplasmatisches Pendant und dienen der Überwachung des Intrazellulärraums. Prominente Vertreter aus der Gruppe der NLRs sind die NOD- (Nucleotide-binding Oligomerisation Domain), die NLRP- (NLR- Leucine-Rich Repeat and Pyrin Domain containing) und die NLRC- (NLR- Leucine-Rich Repeat and Pyrin Domain containing a CARD) Proteine. Während Polymorphismen für NOD1 bzw. NOD2 bei Asthma oder granulomatösen Erkrankungen gefunden wurden [4,5], können bestimmte NLRC- und NLRP-Proteine Inflamasomen bilden, die der Aktivierung von Caspase-1 und IL-1 $\beta$  dienen.

Das angeborene Immunsystem ist ein wichtiger Faktor in der Immunabwehr und dient der Abwehr steriler und mikrobieller Noxen.

### VNR

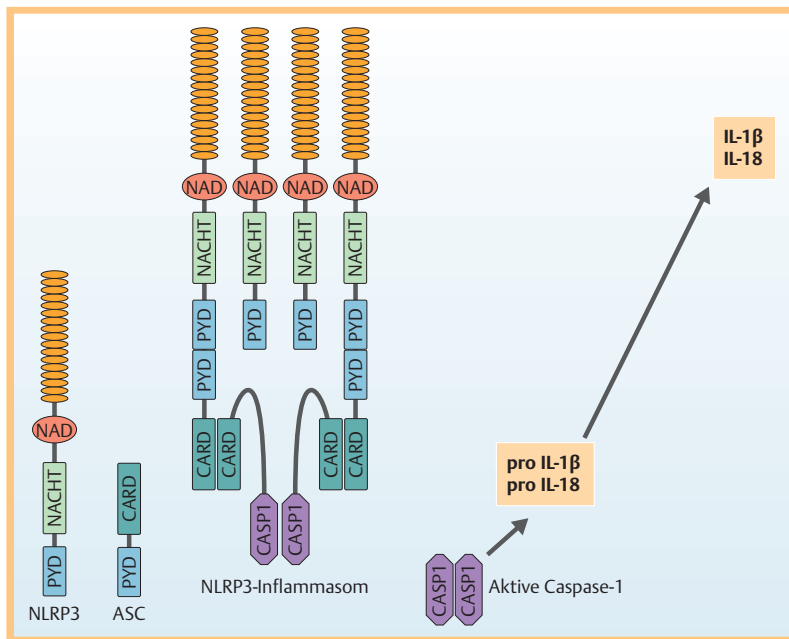
2760512013141211772

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358946>  
Akt Dermatol 2013; 39: 529–538  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Amir S. Yazdi**  
Universitäts-Hautklinik  
Liebermeisterstr. 25  
72076 Tübingen  
amir.yazdi@med.uni-tuebingen.de



**Abb. 1** Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms: Bei Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms wird Caspase-1 aktiviert. Pro-IL-1 $\beta$  und pro-IL-18 sind Substrate aktivierter Caspase-1 und werden durch diese aktiviert, sodass IL-1 $\beta$  und IL-18 als biologisch aktive Zytokine ausgeschüttet werden (modifiziert nach [58]).

**Tab. 1** Aktivatoren des NLRP3-Inflammasoms.

Aktivatorart	Aktivator	Relevanz
Pathogen	<i>Candida albicans</i>	Kandidose
	<i>Staphylococcus aureus</i>	bakterielle Infektion
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Infektion
	Influenzaviren	Infektion
	Adenoviren	Infektion
Pathogen-assoziierte Moleküle	Muramylpeptid	Infektion
	Nigericin (bakterielles Toxin)	Infektion
	Hämoxoin	Malaria
	Clostridium difficile Toxin	Pseudomembranöse Enterocolitis
Exogene Noxen	Silikat	Silikose
	Asbest	Asbestose
	UVB	Sonnenbrand
Endogene Noxen	ATP	Zelltod
	Glukose	Diabetes mellitus
	Cholesterin	Arteriosklerose
	Urat	Gicht
Adjuvantien	Amyloid	Morbus Alzheimer
	Aluminium	Adjuvans bei Immunisierung

### Die Interleukin-1-Familie

Die am besten untersuchten Mitglieder der Interleukin-1-Familie sind IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 und IL-1RA als körpereigener Inhibitor [6]. Sowohl IL-1 $\alpha$  wie auch IL-1 $\beta$  agieren über einen gemeinsamen Rezeptor, den IL-1-Rezeptor 1 (IL-1R1). Beide Zytokine werden zunächst als Proform synthetisiert. Im Gegensatz zu IL-1 $\beta$  ist proIL-1 $\alpha$  jedoch bereits biologisch aktiv. IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  werden sehr früh im Rahmen der Entzündungskaskade ausgeschüttet und induzieren entweder eine lokalisierte

oder sogar systemische Entzündung mit Fieber, Leukozytose und Hypotension [7]. Aufgrund der enormen Potenz von biologisch aktivem IL-1 $\beta$  ist dessen Produktion und Aktivierung streng reguliert.

Um pro-IL-1 $\beta$  zu aktivieren, wurde bereits 1992 Caspase-1 als Interleukin-1-converting enzyme (ICE) bezeichnet [8]. Der genaue molekulare Mechanismus wurde aber erst 10 Jahre später mit der Erstbeschreibung des Inflammasoms als intrazelluläre Plattform zur Aktivierung von Caspase-1 aufgeklärt [9].

Nach erfolgter Aktivierung und Sekretion bindet IL-1 $\beta$  an den IL-1R1, um eine proinflammatorische Kaskade zu starten. Die Aktivierung dieser Kaskade kann durch den endogenen Inhibitor der IL-1-Aktivierung, den IL-1-Rezeptor-Antagonisten IL-1RA, inhibiert werden, der die Bindung von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  an den Rezeptor blockiert. Diesen Inhibitionsmechanismus nutzt man therapeutisch durch Gabe von rekombinant hergestelltem IL-1RA.

### Inflammasomen

Die intrazellulären Multiproteinkomplexe, die für die Aktivierung der inflammatorischen Caspase-1 verantwortlich sind, werden Inflammasomen genannt. Aktivierte Caspase-1 kann proteolytisch die Zytokine IL-18 und IL-1 $\beta$  in ihre biologisch aktive Form überführen. Strukturell bestehen Inflammasomen entweder aus einem der oben beschriebenen NLRs oder aus AIM2 (Absent-in-Melanoma 2). Diese Proteine komplexieren mit dem Adapterprotein ASC und Caspase-1 zum Inflammasom. Nach Erkennung der intrazellulären Gefahr durch sterile DAMPs oder mikrobielle PAMPs werden inflammatorische Caspasen aktiviert. Die biologisch bedeutsamsten Substrate für Caspase-1 sind die pro-inflammatorischen Zytokine pro-IL-1 $\beta$  und pro-IL-18. Aktivierte Caspase-1 spaltet diese beiden Zytokine in ihre biologisch aktive Form [9], um dann sezerniert zu werden (Abb. 1).

Aktivatoren des NLRP3-Inflammasoms sind intrazellulär angebotene Noxen (Tab. 1), wie ATP [10] und Harnsäurekristalle (Monosodium-Urat, MSU) als Auslöser der Gicht [11] (Abb. 2). Ferner ist das NLRP3-Inflammasom bei metabolischen Erkrankungen relevant, z.B. bei Arteriosklerose [12] oder Diabetes mellitus [13].

### Klinische Relevanz der Inflammasomen

Die Funktion des NLRP3-Inflammasoms und dessen klinische Bedeutung wurden durch die zentrale pathogenetische Rolle bei verschiedenen Entzündungserkrankungen erkannt und bewiesen. Eine der ersten war die Gruppe der seltenen hereditären autoinflammatorischen Fiebersyn-



drome, bei denen aktivierende Mutationen in der NACHT-Domäne von NLRP3 nachgewiesen wurden. Neben den seltenen Fiebersyndromen wird eine pathophysiologische Bedeutung von IL-1 $\beta$  oder des Inflammasoms bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Gicht, rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus oder Kontaktallergien der Haut, aktuell diskutiert [14] (☛ Tab. 1). Bei Gicht und Typ-II-Diabetes zeigte eine IL-1R-Blockade durch Anakinra so ein gutes Ansprechen [15, 16], dass IL-1 $\beta$  auch als therapeutisches Target bei metabolisch bedingten Erkrankungen dienen kann. Nicht nur bei diesen Erkrankungen, sondern auch bei entzündlichen Hauterkrankungen wird eine überschießende Aktivierung des angeborenen Immunsystems diskutiert. So zeigten Fallberichte bei Psoriasis vulgaris [17], Pyoderma gangraenosum (☛ Abb. 2), Akne inversa (☛ Abb. 3) [18] oder M. Behçet [19] entweder vermehrte IL-1-Expression oder eine Aktivierung inflammatorischer Caspasen. Die Graft-versus-Host-Erkrankung (☛ Abb. 4) konnte auch kürzlich sowohl im Mausmodell als auch bei Patienten als eine NLRP3-abhängige Erkrankung eingruppiert werden [20].

Erkenntnisse der Grundlagenforschung zu Zytokinen der Interleukin-1-Familie und deren Aktivierungsmechanismus führen zum besseren Verständnis zahlreicher dermatologischer und nicht-dermatologischer Erkrankungen.

### Autoinflammatorische Erkrankungen

Die klassischen periodischen Fiebersyndrome sind gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberepisoden assoziiert mit Allgemeinsymptomen wie Bauchschmerzen und Hautausschlägen (☛ Tab. 2). Zu ihnen gehören das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) und das TNF-Rezeptor-1-assoziierte Fiebersyndrom (TRAPS). Bei den beiden Erstgenannten dauern die Fieberepisoden jeweils meist weniger als 7 Tage an, beim TRAPS hingegen kann das Fieber über mehrere Wochen anhalten [21].

#### Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das Familiäre Mittelmeerfieber wird durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im *MEFV*-Gen verursacht.

MEFV kodiert für ein Pyrin, welches mit Caspase-1 um die Bindung an ASC am NLRP3-Inflammasom konkurriert. Durch kompetitive Hemmung kann Pyrin anstelle von Caspase-1 an ASC binden und die Caspase-1-/IL-1 $\beta$ -Aktivierung verhindern. Mutiertes Pyrin ist inaktiv, die Inhibition fehlt somit, sodass es zu einer überschießenden Freisetzung von IL-1 $\beta$  kommt [22].



Abb. 2 Pyoderma gangraenosum (links) und Gicht als Interleukin-1- bzw. NLRP3-abhängige Erkrankungen.



Abb. 3 Sklerodermiforme Graft-versus-Host-Erkrankung, eine Erkrankung deren Abhängigkeit vom NLRP3-Inflammasom kürzlich belegt wurde.

Tab. 2 Autoinflammatorische Erkrankungen, deren genetische Ursache und Hautmanifestationen.

Erkrankung	Genetische Ursache	Hautmanifestation
MWS	Mutation NLRP3	Urtikaria
CINCA	Mutation NLRP3	Urtikaria
FCU	Mutation NLRP3	Urtikaria, vor allem nach Kälteexposition
FMF	Pyrin/MEFV	erysipelartige Erytheme
TRAPS	TNF-Rezeptor	wandernde Erytheme und Plaques
PAPA	PSTPIP1	Pyoderma gangränosum und Akne
PASH	unbekannt	Pyoderma gangränosum und Akne
PFPA	unbekannt	bipolare Aphten
Schnitzler-Syndrom	NLRP3	Urtikaria
DIRA	IL-1RN	pustulöse Psoriasis
DIRA	IL-36Rn	pustulöse Psoriasis



**Abb. 4** Hautbefund beim TRAPS-Syndrom, einer genetisch bedingten autoinflammatorischen Erkrankung (links) und Akne inversa (rechts) als inflammatorische Hauterkrankung, bei der eine IL-1-Aktivierung diskutiert wird.

**Tab. 3** Biologikatherapie bei autoinflammatorischen Erkrankungen. Möglichkeiten einer a) TNF-Blockade oder b) Interleukin-1-Inhibition.

a)	
<p><b>TNF-Antagonisten:</b> Da TNF eine bedeutende Rolle in der Vermittlung von Entzündungsvorgängen spielt, dient er z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis oder rheumatoider Arthritis als therapeutisches Target. Bei autoinflammatorischen Erkrankungen kann ein Antagonist aufgrund der speziellen Pathogenese der jeweiligen Erkrankung hingegen als kausale Therapieoption dienen.</p>	<p><b>Infliximab</b> ist ein chimärer monoklonaler Antikörper mit einer langen Halbwertszeit von 26 Tagen und kann nur intravenös verabreicht werden. <b>Adalimumab</b> als monoklonaler komplett humanisierter Antikörper wird subkutan verabreicht und seine Halbwertszeit beträgt 14 Tage. Neben den monoklonalen Antikörpern ist auch <b>Etanercept</b> als Fusionsmolekül aus einem löslichen TNF-Rezeptor und einem IgG1-Fc-Anteil zur subkutanen Gabe zugelassen. Seine Halbwertszeit beträgt lediglich 5 Tage.</p>
b)	
<p><b>IL-1-Antagonisten:</b> Wie beschrieben spielt IL-1 eine zentrale Rolle in der Pathogenese autoinflammatorischer Erkrankungen, sodass eine Blockade von IL-1 eine zielgerichtete Therapieoption darstellt. Zugelassen sind in Deutschland aktuell 2 Substanzen, die den IL-1-Signalweg blocken können:</p>	
<p><b>Anakinra</b> ist die rekombinante Form des endogen vorkommenden IL-1-Rezeptor-Antagonisten. Durch Bindung von Anakinra an IL-1R kann IL-1 seine proinflammatorische Wirkung nicht mehr vollziehen. Zugelassen ist Anakinra zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muss täglich subkutan injiziert werden; die häufigste Nebenwirkung stellt eine Reizung im Bereich der Einstichstelle dar.</p>	<p>Um diese Reaktionen zu minimieren wurde <b>Canakinumab</b> als humaner monoklonaler Antikörper gegen IL-1<math>\beta</math> zugelassen. Er ist in der EU speziell für die Therapie von CAPS sowie der Gichtarthritis zugelassen, da dort die Ablagerung von Harnsäurekristallen in den Gelenken zu einer vermehrten Bildung von IL-1<math>\beta</math> führt. Die Verabreichung erfolgt alle 8 Wochen subkutan, sodass das Problem der Lokalreaktion um die Einstichstelle minimiert wurde.</p>

FMF ist die häufigste monogene autoinflammatorische Erkrankung und betrifft über 100 000 Personen weltweit mit besonders hoher Prävalenz im östlichen Mittelmeerraum und unter sephardischen Juden [21].

Je nach Mutation ist die klinische Symptomatik variabel. Da Mutationen nur bei 20% der Patienten gefunden werden, wird die Beteiligung weiterer Gene an der Ätiopathogenese angenommen. FMF ist auch häufiger mit Morbus Crohn oder Morbus Behçet assoziiert [23].

Meist kommt es zur Erstmanifestation im Kindesalter, bei 90% der Betroffenen vor dem 20. Lebensjahr. Neben episodisch rezidivierenden Fieberattacken kommt es zu Arthritis, Pleuritis, Peritonitis und/oder Perikarditis.

Die Gelenkbeteiligung äußert sich meist als akute Monoarthritis der unteren Extremitäten, kann aber bei 5% der Betroffenen chronisch auftreten. Zirka 50% der Patienten präsentieren neben den Fieberschüben auch ein erysipel-ähnliches Erythem an Fußrücken und Unterschenkeln, sodass die Kombination aus abdominellen Schmerzen, erysipelartigen Erythemen und Fieber typisch für FMF ist. Dermatologisch wurden ferner ein diffuses palmoplantares Erythem, Purpura, Angioödem oder Raynaud-ähnliche Symptome beschrieben [24].

Zu den Komplikationen des FMF gehört – analog den anderen autoinflammatorischen Fiebersyndromen – die sekundäre Amyloidose vom AA-Typ, die bei dauerhaft erhöhten Serumspiegeln des Akute-Phaseproteins Serum Amyloid A (SAA) auftritt. Die erhöhte Mortalität bei FMF ist durch eine Amyloidose der Nieren mit progredienter Proteinurie, nephrotischem Syndrom und konsekutivem chronischen Nierenversagen bedingt.

Da FMF eine seltene Erkrankung ist, erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert. Aufgrund der uncharakteristischen abdominellen Symptomatik werden bei 30–40% der Patienten eine Appendektomie oder Cholezystektomie durchgeführt [25]. Im akuten Schub sind typischerweise Entzündungsparameter im Blut (Leukozyten, BSG und CRP) erhöht, was die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Erysipel oder anderen bakteriellen Infekten erschwert.

Um die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten sowohl im Anfall als auch prophylaktisch zu hemmen, ist Colchicin Therapie der Wahl. Bei langjähriger Dauertherapie der chronischen Erkrankung sind Nebenwirkungen wie Diarrhöen aufgrund einer Colchicin-induzierten Laktoseintoleranz sowie Leuko- und Thrombozytopenie, Myopathien und Leberschäden zu überwachen [26].

Durch die entschlüsselte Pathogenese können Interleukin-1-Antagonisten (☛ **Tab. 3**) therapeutisch genutzt werden. Sowohl durch Colchicin als auch durch IL-1-Blockade kann die Entwicklung einer sekundären Amyloidose verhindert werden.

Bei rezidivierenden erysipelartigen Beschwerden mit Fieber und Abdominalschmerz muss differenzialdiagnostisch das Familiäre Mittelmeerfieber erwogen werden.

### Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)

HIDS wurde bisher vorrangig in Europa beobachtet und wird durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im Gen, welches für die Mevalonat-Kinase kodiert, verursacht. Die Ausprägung des Krankheitsbildes variiert je nach Restaktivität des Enzyms. Aus der Enzymdefizienz resultiert eine erhöhte Caspase-1-Aktivität, die zu einer Überproduktion von IL-1 $\beta$  führt [27].

Die Symptome von HIDS manifestieren sich meist bereits im ersten Lebensjahr mit 3–7 Tage andauernden Fieberepisoden, assoziiert mit Bauchschmerzen, Diarrhöen und Erbrechen, zervikaler Lymphadenopathie, Arthralgien und bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten makulopapulösen, morbilliformen oder urtikariellen Exanthenen. Da 50% der Patienten orale und teilweise auch genitale Ulzerationen entwickeln, muss ein Morbus Behçet differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Therapeutisch werden im Schub Glukokortikoide und Dapson verwendet, während andere Immunsuppressiva keine Wirkung zeigen. Der Lipidsenker Simvastatin hemmt die Akkumulation des Mevalonats und wird so neben IL-1-Antagonisten und TNF-Inhibitoren (► **Tab. 3**) therapeutisch genutzt [28].

### TNF-Rezeptor-1-assoziiertes Fiebersyndrom (TRAPS)

Das TNF-Rezeptor-1-assoziierte Fiebersyndrom (TRAPS) ist die zweithäufigste autoinflammatorische Erkrankung [21, 29, 30].

Durch eine autosomal-dominant vererbte Mutation im *TNFRSF1A*-Gen wird die extrazelluläre Domäne des TNF-Rezeptors-1 so verändert, dass es zu einer verstärkten Aktivierung des TNF-Signalwegs und somit zur Autoinflammation kommt. Die therapeutischen Erfolge von IL-1-Antagonisten bei TRAPS legen ebenso eine Beteiligung von IL-1 an der Pathogenese nahe [31], ohne dessen molekulare Mechanismen zu kennen. TRAPS beginnt vor dem 20. Lebensjahr mit rezidivierenden Fieberattacken mit einer Dauer von 1–6 Wochen. Begleitend kommt es zu FMF-ähnlichen Bauchschmerzen, Arthritis sowie Peritonitis und Pleuritis. Weiterhin wurde eine unilaterale Konjunktivitis mit periorbitalem Ödem, Kopfschmerzen, Optikusneuritis und aseptischer Meningitis beobachtet. Das Risiko zur Entwicklung einer sekundären Amyloidose liegt bei 14–25% und ist somit geringer als bei FMF [32]. Dermatologisch imponieren an den proximalen

Extremitäten runde bis ovale Erytheme und urtikarielle, teils gyrierte Plaques (► **Abb. 3**). Sie wandern im Verlauf mehrerer Tage nach distal und korrelieren häufig mit Myalgien, die durch eine Begleitfasziitis ausgelöst werden. Ebenfalls wurde eine exanthematische Form mit Betonung des Stamms beschrieben, die ein parainfektiöses Exanthem vortäuschen kann. Im akuten Anfall können die Symptome mit Hilfe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoiden gemildert werden. Als kausale Inhibition des TNF-Signalwegs vermochte der TNF-Blocker Etanercept die Frequenz und Stärke der inflammatorischen Episoden abzumildern. Es kam aber nicht zur kompletten Remission und in anderen Studien nahm die Effizienz nach längerem Einsatz des Medikaments [21] ab [31]. Da der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra und Canakinumab als IL-1 $\beta$ -blockierender Antikörper zu zufriedenstellenden Ergebnissen führten [33], sind sie zur Therapie der Wahl geworden.

Das TNF-Rezeptor-1-assoziierte Fiebersyndrom (TRAPS) kann sowohl durch IL-1-Blockade als auch durch Etanercept behandelt werden und ist durch Fieberschübe mit einer Dauer von 1–6 Wochen gekennzeichnet.

### Cryopyrin-assoziierte Fiebersyndrome (CAPS)

Als CAPS werden Autoinflammations-Syndrome zusammengefasst, die durch autosomal-dominant vererbte aktivierende Mutationen im *NLRP3*-Gen verursacht werden, welches für das Protein Cryopyrin kodiert. Zur Gruppe der CAPS gehören klassischerweise die Familiäre Kälteurtikaria (FCU), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) [34–36].

Auch beim Schnitzler-Syndrom wurden kürzlich Mutationen im *NLRP3*-Gen detektiert, sodass eine Zugehörigkeit zu dieser Gruppe diskutiert wird [37]. Wie oben ausführlich beschrieben, führen aktivierende Mutationen in *NLRP3* zu einer übermäßigen Aktivierung von Caspase-1 und zur vermehrten Sekretion von IL-1 $\beta$ . Aus diesem Grund sind Therapien, die den IL-1-Signalweg blockieren, wie Anakinra, Riloncept, das in Deutschland nicht zur Verfügung steht, und Canakinumab, bei den Cryopyrin-assoziierten Fiebersyndromen sehr erfolgreich. Andere antiinflammatorische Substanzen zeigen hingegen deutlich weniger Wirkung [38].

FCU und MWS werden meist familiär vererbt, während NOMID/CINCA sporadisch auftritt, da die Patienten aufgrund des schwerwiegenden Phänotyps meist keine Nachkommen haben [21]. Gemeinsame Symptome der Erkrankungen sind die wiederkehrenden Fieber- und Urtikaria-Schübe gepaart mit Arthritiden und Konjunktivi-



tiden sowie erhöhten Entzündungsparametern. Da Patienten mit MWS und NOMID/CINCA unbehandelt schwerwiegende Organschäden entwickeln, ist eine frühzeitige intensive Therapie mit IL-1-Antagonisten unerlässlich [39], die aber meist aufgrund einer verzögerten Diagnosestellung erst spät eingeleitet wird.

### Familiäre Kälteurtikaria (FCU)



FCU als mildeste Variante der CAPS wird bereits in den ersten Lebensmonaten durch rezidivierende Fieberanfälle wenige Stunden nach Kälteexposition symptomatisch. Außerdem kommt es zu schmerzhafter Urtikaria, Konjunktividen, Myalgien und Polyarthralgien. Auch Schwindel, übermäßiges Schwitzen und exzessiver Durst können auftreten [36].

Prophylaktisch sollen sich die Patienten vor Kälte schützen. Während der Attacken werden Wärme, Bettruhe und Glukokortikoide empfohlen. Zur Rezidivprophylaxe wird eine IL-1-Blockade durchgeführt.

### Muckle-Wells-Syndrom (MWS)



Im Gegensatz zur FCU treten die sehr ähnlichen Symptome des MWS temperaturunabhängig auf. Die Kinder präsentieren in Intervallen weniger Wochen Schübe von Urtikaria und niedrigem Fieber, Arthralgien und Konjunktividen. Anders als bei FCU kommt es in der Pubertät in Folge einer chronischen Innenohr-Entzündung mit Schädigung des Corti-Organs zur Entwicklung eines neurosensorischen Hörverlusts. Ferner werden Fatigue, orale Ulzerationen, Trommelschlegelfinger, ein Papillenödem und aseptische Meningitis beobachtet. Ein Teil der Patienten entwickelt auch eine sekundäre Amyloidose [40]. Therapeutisch können während des Anfalls Glukokortikoide eingesetzt werden, während zusätzlich eine Langzeittherapie mit IL-1-Antagonisten empfohlen wird [41].

Falls genetisch keine Mutation im *NLRP3*-Gen detektiert wird, der Patient aber eindeutige klinische Merkmale und eine positive Familienanamnese aufweist, kann von einem somatischen Mosaik ausgegangen werden. Hier wird das therapeutische Ansprechen auf die IL-1-Blockade als diagnostisches Kriterium genutzt.

### Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)



Synonym: Chronic infantile neurologic cutaneous and articular Syndrome, CINCA

CINCA/NOMID manifestiert sich bereits im Säuglingsalter mit schweren Fieberattacken, Arthritiden und Lymphadenopathie und einem urtika-

ria-ähnlichen, nicht pruriginösen Exanthem. Die Kinder sind mental retardiert und leiden unter einer chronischen sterilen Meningitis. Konsekutiv kommt es zu erhöhtem Hirndruck mit Ausbildung eines Hydrozephalus, der mit einer charakteristischen Facies und Sattelnase einhergeht, sowie eines Papillenödems, das zu Blindheit führt. Ein neurosensorischer Hörverlust tritt ebenfalls ein. Um irreversible Schäden abzuwenden, muss so früh wie möglich eine Therapie mit IL-1-Blockade eingeleitet werden. Auch Patienten ohne Mutationsnachweis profitieren von der Therapie, denn in 70% liegt dem fehlenden Nachweis eine somatische Mutation zugrunde [42].

Unter CAPS werden unterschiedlich ausgeprägte Krankheitsbilder summiert, die alle genetische Mutationen in *NLRP3* aufweisen und mit Fieberschüben unterschiedlicher Dauer einhergehen. Eine IL-1-Blockade kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch genutzt werden.

### Pyogenic Arthritis-Pyoderma Gangraenosum-Acne (PAPA)



Das PAPA-Syndrom ist sehr selten, bislang wurden weltweit 40 Fälle beschrieben. Es wird durch eine autosomal-dominant vererbte Mutation im *PSTPIP-1*-Gen bedingt. Das gesunde Genprodukt bindet an ein Pyrin (welches beim FMF mutiert ist) [43], das einen inhibitorischen Effekt auf die Produktion von aktivem IL-1 $\beta$  besitzt, der in Folge der Mutation beim PAPA-Syndrom fehlt [44]. Fieber wird bei PAPA nur selten beobachtet. Die Betroffenen entwickeln in früher Kindheit eine schwere sterile Arthritis vor allem der Ellbogen, Knie und oberen Sprunggelenke. In der Pubertät weichen diese Symptome der Entwicklung einer zystischen Akne und Neigung zu Abszessen an Injektionsstellen [45]. An den distalen Extremitäten oder auch multilokulär am gesamten Körper entsteht ein Pyoderma gangraenosum. Die Akne kann bis in das Erwachsenenalter persistieren, die Gelenkdestruktion führt bis zu irreversiblen Schäden mit verminderter Lebensqualität. Das PAPA-Syndrom stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Bei Pyoderma gangraenosum üblicherweise angewandte Medikamente wie systemische Glukokortikoide und Cyclosporin zeigen hier keine Wirkung. Jedoch sprechen sowohl das Pyoderma gangraenosum als auch die Arthritis und Akne auf eine Therapie mit IL-1-Antagonisten oder Etanercept an [46,47].



### Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis (PASH)

Das PASH-Syndrom unterscheidet sich von PAPA insofern, als dass es zwar auch zur Entwicklung eines Pyoderma gangraenosum und einer Akne conglobata kommt, die Patienten aber keine pyogene sterile Arthritis aufweisen. Stattdessen kommt es zur Ausbildung einer Akne inversa.

Es liegen keine Mutationen auf dem *PSTPIP1*-Gen vor, lediglich eine vermehrte Anzahl von CCTG-Mikrosatelliten wurde in der Promoterregion des Gens gefunden [48]. Bislang ist keine andere spezifische genetische Signatur bei PASH detektiert worden.

Therapeutisch wurde bei dieser relativ neu entdeckten Krankheitsentität eine Verbesserung der Symptome durch Anakinra beobachtet, wenn auch keine komplette Remission [48].

### Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis (PFAPA)

Das PFAPA-Syndrom ist unter den autoinflammatorischen Erkrankungen relativ häufig. Da seine Pathogenese bislang unklar ist, ist es eine Ausschlussdiagnose für Patienten mit periodischem Fieber ohne Nachweis einer Genmutation. Möglicherweise spielt auch hier IL-1 $\beta$  eine Rolle [49].

Die Erstmanifestation liegt meist vor dem 5. Lebensjahr mit regelmäßig rezidivierenden Fieberattacken mit Dauer von 3–6 Tagen. Klinisch imponieren eine aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und/oder zervikale Lymphadenopathie. Weiterhin können Arthralgien, Husten, Kopf- und Bauchschmerzen oder eine Splenomegalie auftreten. Die bipolaren Aphthen sind im Gegensatz zum M. Behçet beim PFAPA-Syndrom nicht schmerzhaft und vernarben nicht. Hautläsionen treten in Form eines stammbetonten Erythems sowie palmoplantarer Maculae oder Purpura auf, sie sind aber insgesamt selten [32].

Während eines Anfalls können Glukokortikoide eingesetzt werden, langfristig wirkt sich eine Tonsillektomie günstig auf den Verlauf aus. Nach 4–8 Jahren kommt es bei 30% der Patienten zur Spontanremission [50].

Akneartige Syndrome, die sich mit putriden Knoten, Pyodermien oder einer aphthösen Stomatitis präsentieren, konnten genetisch und ätiologisch auch den Autoinflammationssyndromen zugeordnet werden.

### Schnitzler-Syndrom

Ätiologie und Pathogenese des Schnitzler-Syndroms sind bislang nicht vollständig geklärt, jedoch wurde bei einigen Patienten eine Mutation im *NLRP3*-Gen entdeckt. Die Mutation kommt aber nicht bei allen Betroffenen vor [37], sodass nach weiteren ätiologischen Faktoren gesucht werden muss.

Das Schnitzler-Syndrom tritt ab einem Alter von 50 Jahren mit rezidivierenden Urtikaria-Schüben und einer monoklonalen IgM- oder IgG-Gammopathie unklarerer Signifikanz (MGUS) auf. Nebenkriterien wie rezidivierendes Fieber, Knochen deformitäten, erhöhtes CRP und/oder Leukozytose sowie ein dermales neutrophilenreiches Infiltrat in Hautbiopsien lassen ein Schnitzler-Syndrom über das Auftreten der 2 Hauptkriterien mit 2 Nebenkriterien im Falle einer IgM-Gammopathie sowie bei 3 Nebenkriterien im Falle einer IgG-Gammopathie [51] diagnostizieren. 33% der Patienten weisen auch eine Hepato- und Splenomegalie auf, selten kommt es zur Entwicklung einer Amyloidose.

Im Fall eines kontinuierlichen Anstiegs der Serum-IgM-Level muss ein M. Waldenström als B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom ausgeschlossen werden. Therapeutisch kommen Colchicin oder Hydroxychloroquin zum Einsatz. Bei Patienten mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität oder erhöhten Entzündungsparametern ist die Therapie der Wahl Anakinra [52]. Allerdings konnte kein Effekt auf die Gammopathie verzeichnet werden, und bei Absetzen des Medikaments kehrten die Symptome zurück.

Von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung vergehen beim Schnitzler-Syndrom oft mehrere Jahre, da sowohl die chronisch spontane Urtikaria als auch die Gammopathie in fortgeschrittenem Alter relativ häufige Diagnosen darstellen.

Das Adult Onset Still-Syndrom kann den Symptomen des Schnitzler-Syndroms ähneln, unterscheidet sich aber durch eine initiale Pharyngitis, erhöhte Transaminasen und Ferritinspiegel im Serum [53]. Aufgrund der Hautläsionen, des Fiebers und der Gelenkschmerzen kann auch eine hypokomplementämische Urtikariavaskulitis in Betracht gezogen werden, bei der aber histologisch eine Vaskulitis mit fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwände der kleinen Gefäße nachgewiesen wird. Ferner sollte auch an Erkrankungen der CAPS-Gruppe gedacht werden; sie manifestieren sich jedoch in jüngerem Alter und weisen keine monoklonale Gammopathie auf.

Die Kombination aus monoklonaler Gammopathie und Urtikaria wird als Schnitzler-Syndrom bezeichnet. Die Erkrankung spricht nicht auf Antihistaminika, jedoch auf eine IL-1-Blockade an. Genetisch wird ein Bezug zu den CAPS-Syndromen postuliert, denn Mutationen in *NLRP3* wurden beschrieben.



### Deficiency in IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)

Dem DIRA-Syndrom liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Loss-of-Function-Mutation im *IL1RN*-Gen zugrunde. Dieses Gen kodiert für den endogenen IL-1-Rezeptor-Antagonisten, welcher mit IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  um die Bindung am IL-1-Rezeptor konkurriert. Infolge der Mutation verliert der Antagonist die Fähigkeit zur Bindung an den Rezeptor, sodass IL-1 ungebremst wirken kann [54]. Das DIRA-Syndrom führt bereits bei Geburt oder innerhalb der ersten Lebenswochen zu Haut- und Knochenentzündungen. Aufgrund der Osteomyelitis und Periostitis entstehen periartikuläre Schwellungen mit skelettalen Malformationen und heterotopen Ossifikationen sowie Diaphysen-Defekten [54].

An der Haut finden sich einzeln oder gruppiert stehende Pusteln, die generalisieren und teilweise ichthyosis-ähnlich erscheinen können. Das Gesamtbild unterscheidet sich sowohl klinisch als auch histologisch von der Psoriasis vom Typ Zumbusch. Bei unbehandelten Kindern kann es zur Onycholyse kommen [55]. IL-1-Antagonisten stellen die Therapie der Wahl dar und führen zum raschen Abklingen der Symptome und stehen auch zur Remissionserhaltung zur Verfügung [56].

### Deficiency of Interleukin-36-Receptor-Antagonist (DITRA)

Das DITRA-Syndrom hat seine Ursache in einer Mutation im *IL36RN*-Gen, das für den IL-36-Rezeptor-Antagonisten kodiert. Die Pathogenese folgt somit vermutlich einem ähnlichen Prinzip des DIRA-Syndroms, bei welchem ein endogener Antagonist funktionell fehlt. Die Krankheit beginnt meist in der Kindheit und manifestiert sich in Form einer generalisierten pustulösen Psoriasis. Hinzu kommen rezidivierende Attacken von hohem Fieber und Asthenie. Es kann zu sekundären Hautinfektionen und Sepsis kommen, meist getriggert durch virale oder bakterielle Infektionen [57]. Für dieses seltene Krankheitsbild ist bislang keine Standardtherapie etabliert. Therapieversuche wurden vor allem mit Retinoiden oder auch mit Methotrexat, Ciclosporin und TNF-Antagonisten durchgeführt [21].

Durch das Fehlen je eines natürlich vorkommenden Inhibitors kommt es bei DIRA und DITRA zu einer pustulösen Psoriasis, oft mit hohem Fieber oder Knochenveränderungen assoziiert. Da die Haut in der Symptomatik oft führend ist, trägt hier der Dermatologe eine entscheidende diagnostische Rolle.

### Fazit für die Praxis

Die autoinflammatorischen Fiebersyndrome sind ein Prototyp von Erkrankungen, bei denen die Entschlüsselung des Signalwegs im Rahmen der Grundlagenforschung, klinisch-genetischer Forschung kombiniert mit klinischen Observationen, zur mechanistischen Entschlüsselung der Pathogenese der Erkrankungen geführt hat. Durch die dominante Rolle von TNF und Interleukin-1 kann den Patienten dieser seltenen Erkrankungen eine kausale, hochwirksame Therapie angeboten werden. Diese seltenen Erkrankungen dienen nun sogar als Modellerkrankungen für zahlreiche pustulöse Hauterkrankungen, aber auch außerhalb der Dermatologie zum Verständnis metabolischer Erkrankungen. Hauptaufgabe für uns als klinisch tätige Dermatologen ist es, die seltenen Erkrankungen zeitnah zu diagnostizieren, um mögliche Folgeerkrankungen zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen rasch zu optimieren. Ob die besprochene Zytokinblockade auch bei anderen, häufigen entzündlichen Hauterkrankungen genutzt werden kann, werden zukünftige grundlagenwissenschaftliche und klinische Observationen zeigen.

### Interessenkonflikt

Herr PD Yazdi hat in diesem Jahr Rednerhonorare von der Firma Novartis erhalten.

### Literatur

- 1 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 781–801
- 2 Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol* 2005; 26: 447–454
- 3 Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197–216
- 4 Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925–1928
- 5 Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19–20
- 6 Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 519–550
- 7 Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095–2147
- 8 Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature* 1992; 356: 768–774
- 9 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$ . *Mol Cell* 2002; 10: 417–426
- 10 Mariathasan S, Weiss DS, Newton K et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228–232
- 11 Martinon F, Pettrilli V, Mayor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237–241
- 12 Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464: 1357–1361





- 13 Zhou R, Tardivel A, Thorens B et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11: 136–140
- 14 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821–832
- 15 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–1526
- 16 So A, De Smedt T, Revaz S et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28
- 17 Johansen C, Moeller K, Kragballe K et al. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2857–2864
- 18 Hong JB, Prucha H, Melnik B et al. Uncommon acne-associated syndromes and their significance in understanding the pathogenesis of acne. *Hautarzt* 2013; 64: 274–279
- 19 Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA et al. Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 563–566
- 20 Jankovic D, Ganesan J, Bscheider M et al. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2013; 210: 1899–1910
- 21 Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013; 147: 155–174
- 22 The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797–807
- 23 Tunc R, Uluhan A, Melikoglu M et al. A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 45–47
- 24 Feldmeyer L. Autoinflammatory syndromes in dermatology. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 756–758; 760–761
- 25 Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever – a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 199–213
- 26 Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1784–1792
- 27 van der Meer JW, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1087–1090
- 28 van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 301–310
- 29 Aksentijevich I, Galon J, Soares M et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 301–314
- 30 McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133–144
- 31 Bulua AC, Simon A, Maddipati R et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011; 208: 519–533
- 32 Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 232–246
- 33 Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1516–1520
- 34 Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340–3348
- 35 Hoffman HM, Wright FA, Broide DH et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693–1698
- 36 Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301–305
- 37 Loock J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 500–502
- 38 Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R64
- 39 Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R202
- 40 Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607–612
- 41 Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 840–849
- 42 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581–592
- 43 Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13501–13506
- 44 Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 611–615
- 45 Smith EJ, Allantaz F, Bennett L et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr Genomics* 2010; 11: 519–527
- 46 Tofteland ND, Shaver TS. Clinical efficacy of etanercept for treatment of PAPA syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 244–245
- 47 Brenner M, Ruzicka T, Plewig G et al. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1199–1201
- 48 Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 409–415
- 49 Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1beta production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1635–1643
- 50 Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 678–685
- 51 Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68: 562–568
- 52 Volz T, Wolbing F, Fischer J et al. Dermal interleukin-1 expression and effective and long-lasting therapy with interleukin-1 receptor antagonist anakinra in Schnitzler syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 393–394
- 53 de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 137–148
- 54 Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009; 360: 2426–2437
- 55 Minkis K, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R et al. Interleukin 1 receptor antagonist deficiency presenting as infantile pustulosis mimicking infantile pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 747–752
- 56 Schnellbacher C, Ciocca G, Menendez R et al. Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist Responsive to Anakinra. *Pediatr Dermatol* 2012; DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01725.x
- 57 Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 620–628
- 58 Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunology* 2007; 19: 615–622

## CME-Fragen Autoinflammatorische Krankheiten

### 1 Welche Aussage trifft zu?

- A T-Zellen und B-Zellen sind wichtige Bausteine des adaptiven Immunsystems.
- B Autoinflammation und Autoimmunität sind Synonyme.
- C Bei Impfungen spielt das angeborene Immunsystem keine Rolle.
- D Jede Immunantwort ist spezifisch gegen ein Agens gerichtet.
- E Nur mikrobielle Noxen führen zu einer Aktivierung des Immunsystems.

### 2 Inflammasomen sind ...

- A Bestandteile von Bakterienhüllen.
- B intrazelluläre Proteinkomplexe.
- C Aktivatoren von TNF.
- D bei der Zellteilung entscheidend.
- E bei Infektionen im Serum nachweisbar.

### 3 Periodisches Fieber ...

- A ist stets bakteriell bedingt.
- B kommt nur im Kindesalter vor.
- C kann auf Autoinflammationssyndrome hinweisen.
- D muss stets antibiotisch behandelt werden.
- E hat nie eine mikrobielle Ursache.

### 4 Welche Aussage zu hereditären Fiebersyndromen trifft zu?

- A Sie treten stets innerhalb des ersten Lebensjahres auf.
- B Sie werden meist x-chromosomal vererbt.
- C Amyloidose kann eine Komplikation darstellen.
- D Sie sind eine Präkanzerose.
- E Sie führen zur Infertilität.

### 5 Bei welcher Erkrankung wurden *nicht* Mutationen in NLRP3 beobachtet?

- A Muckle-Wells-Syndrom
- B Familiäre Kälteurtikaria
- C NOMID/CINCA
- D Schnitzler-Syndrom
- E TRAPS

### 6 Zu einem Schnitzler-Syndrom gehören typischerweise:

- A chronische Urtikaria und monoklonale Gammopathie
- B Hörverlust
- C Vaskulitiden der Haut
- D Pyodermien
- E Pleuritis und Serositis

### 7 Eine pustulöse Psoriasis im Kindesalter kann verursacht sein durch

- A Mutationen in NLRP3.
- B Mutationen im IL-33-Rezeptor.
- C Mutation im IL-Rezeptor-Antagonisten.
- D Mutationen im IgD.
- E Mutationen in IL-1 $\beta$ .

### 8 Canakinumab und Anakinra blockieren beide

- A den TNF-Signalweg.
- B die Interferon-Kaskade.
- C den IL-36-Rezeptor.
- D den IL-1-Signalweg.
- E inflammatorische Caspasen.

### 9 Hauptnebenwirkung von Anakinra ist/sind:

- A Tuberkulose-Reaktivierung
- B Photokarzinogenese
- C Reaktion um die Einstichstelle
- D allergische Reaktionen
- E Gichtanfälle

### 10 Vorteil einer Therapie von Canakinumab gegenüber Anakinra ist

- A der Preis.
- B die Blockade von IL-18 und IL-33.
- C die orale Verfügbarkeit.
- D die längere biologische Wirkdauer.
- E die spezifische Inhibition von NLRP3.