

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE – IMMUNDEFEKT!  
Ärztinnen und Ärzte mit Spürsinn fragen:  
banales Problem oder Immundefekt?



# AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN

# INHALT

3	PRIMÄRER IMMUNDEFEKT ODER AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG – EIN THEMA FÜR ALLE?
4	AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN
5	WANN SOLLTE MAN AN EINE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG DENKEN?
10	DIFFERENTIALDIAGNOSEN VON AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN
10	VERDACHT AUF AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN – WIE GEHT ES WEITER?
11	MANAGEMENT VON AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN
13	STECKBRIEFE „HÄUFIGER“ AUTOINFLAMMATORISCHER ERKRANKUNGEN
14	FAZIT
16	LITERATUR
17	ABKÜRZUNGEN

Dr. med. Tatjana Welzel<sup>1,2</sup> und Prof. Dr. med. Jasmin B. Kümmerle-Deschner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammation Reference Center Tübingen (arcT), Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland.

Mitglied im europäischen Referenznetzwerk für seltene und komplexe Erkrankungen mit niedriger Prävalenz, Netzwerk Immundefekte, Autoinflammatorische und Autoimmunerkrankungen ERN-RITA

<sup>2</sup>Pädiatrische Pharmakologie und Pharmakometrie, Pädiatrische Rheumatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Schweiz

# PRIMÄRER IMMUNDEFEKT ODER AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG – EIN THEMA FÜR ALLE?

Viele primäre Immundefekte (PID) wie auch ein großer Teil der angeborenen autoinflammatorischen Erkrankungen (AID) manifestieren sich bereits im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kleinkindalter [1]. Die Abkürzung AID leitet sich vom englischen Begriff „autoinflammatory disease“ her und meint im Folgenden nicht die aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase. PID und AID sind seltene Erkrankungen, die schubartig oder mit dauerhaften, teils progredienten Beschwerden einhergehen können. Wiederkehrendes Fieber mit zusätzlichen vielfältigen Organsymptomen kann auf eine AID hinweisen [2]. Bis zur Diagnosestellung kontaktieren die Betroffenen und ihre Familien daher oft viele verschiedene Spezialisten, die später mitunter auch für eine optimierte Betreuung wichtig sind [Abbildung 1].

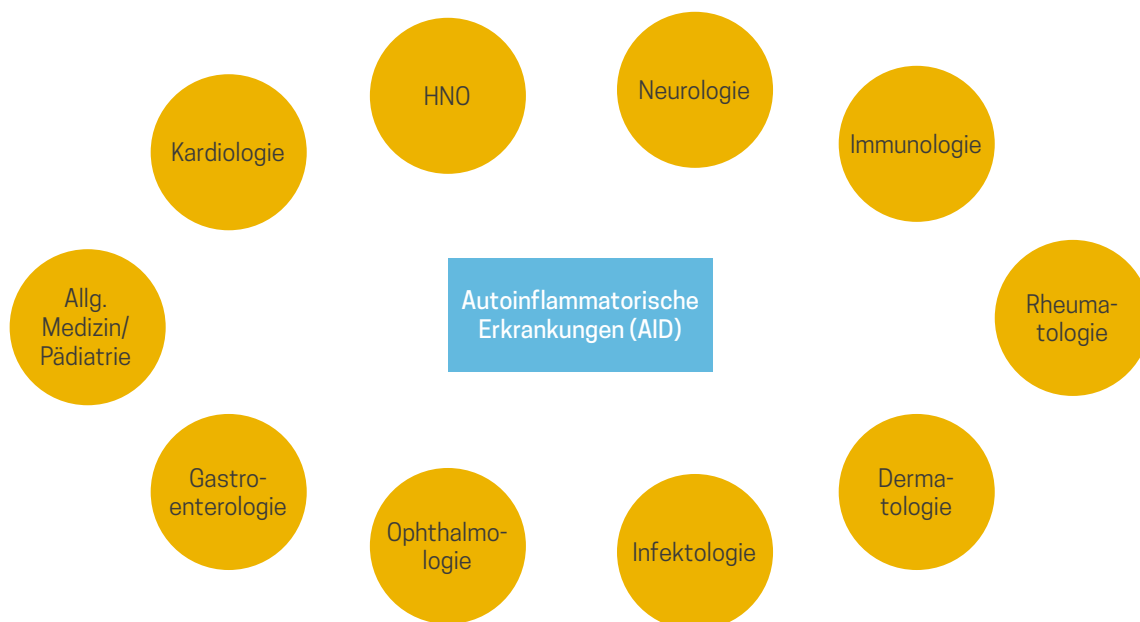


Abb. 1: Fachdisziplinen, die in die Betreuung von Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen involviert sein können

Der Weg bis zur Diagnosestellung kann lang, belastend und herausfordernd für die Betroffenen sein. Viele Erkrankte berichten über multiple Vorstellungen bei verschiedenen Spezialisten, belastende diagnostische Untersuchungen, und initiale Fehldiagnosen bis zur definitiven Diagnose [3]. Die Diagnosestellung einer AID kann aufgrund eines heterogenen kontinuierlich expandierenden Krankheitsspektrums, teils noch unvollständig beschriebenen und variablen klinischen Phänotypen, neuen Gen-Varianten mit verändertem klinischen Phänotyp sowie diagnostischer Unsicherheit und somatischen Mutationen herausfordernd sein [4-6]. Auch müssen viele Differentialdiagnosen, insbesondere eben

primäre Immundefekte und/oder rezidivierende Infektionen bedacht und ausgeschlossen werden. Auch gehen einige AID mit Immundefizienz einher [7, 8]. Nach Diagnosestellung einer AID ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen unerlässlich [9]. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Therapie die Inflammation kontrolliert, die Organsysteme keinen Schaden nehmen und eine gute Lebensqualität erreicht wird. AID sind daher ein Thema für alle. Sowohl PID wie auch AID können unbehandelt mit hoher Morbidität, eingeschränkter Lebensqualität und Mortalität einhergehen und sich überlappen. Durch die relative Seltenheit zählt für beide Erkrankungsgruppen: **DRAN DENKEN!**

Im Folgenden soll praxisnah skizziert werden, was AID sind, bei welchen Symptomen an eine AID gedacht werden sollte und wie bei initialem Verdacht auf eine AID weiter vorgegangen werden kann. Der Schwerpunkt liegt dabei auf allgemeinen Symptomen und einer Basisabklärung, die es ermöglichen soll, den Verdacht auf eine AID zu erhärten, damit eine frühzeitige Zuweisung an ein Zentrum mit AID-Expertise zur definitiven Diagnosesicherung, zur Einleitung einer zielgerichteten effektiven Therapie, zur umfassenden Betreuung und zum weiteren Monitoring erfolgen kann. Zum Schluss werden einige häufige monogene AID und das PFAPA-Syndrom steckbriefartig näher beschrieben.

## AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN

Der Begriff autoinflammatorische Erkrankungen (AID) ist ein Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen. Häufig verwendete Synonyme sind „periodische Fiebersyndrome“ oder „hereditäre Fiebersyndrome“. Dabei muss bedacht werden, dass bei AID Fieber fehlen kann. Im englischen Sprachgebrauch wird zumeist der Begriff „autoinflammatory disease“ (AID) verwendet. AID sind seltene Erkrankungen (rare diseases/orphan diseases). Die Häufigkeit von AID variiert zum einen zwischen den verschiedenen AID und auch regional. Zusätzlich geht man von einer hohen Dunkelziffer aus, da viele AID nicht diagnostiziert werden.

Der Pathomechanismus kann stark vereinfacht wie folgt beschrieben werden: Bei den AID kommt es durch verschiedene genetische Mutationen (sogenannten Gen-Varianten) zu einer Dysregulation des angeborenen Immunsystems mit Ausschüttung von Entzündungsbotenstoffen (sogenannten Zytokinen), die dann eine Entzündungsreaktion im Körper auslösen [10]. Eine schematische vereinfachte Darstellung für die Pathogenese der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) ist in Abbildung 2 dargestellt.

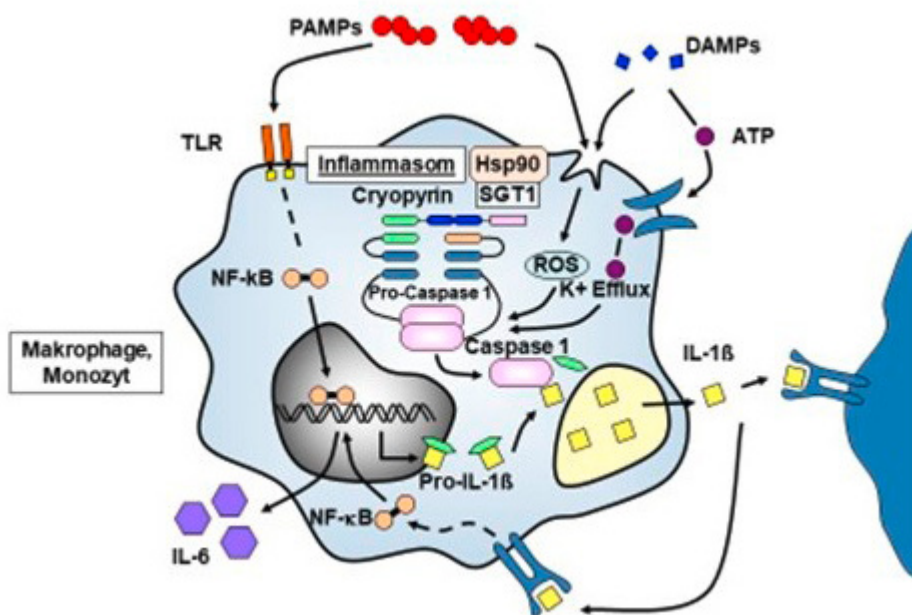


Abb. 2: Schematische Darstellung der Inflammationskaskade (modifiziert nach [11], mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Volker Wahn). Das Inflammasom ist ein intrazellulärer Proteinkomplex, der durch pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) und danger-associated molecular patterns (DAMPs) aktiviert werden kann. Hypothetische Aktivierungsschritte beinhalten Kalium-Efflux nach Öffnung eines ATP-regulierten Kanals, reactive oxygen species (ROS) und Irritationen der Zellmembran. Das aktivierte Inflammasom aktiviert wiederum die Caspase-1. Diese überführt Pro-Interleukin (IL)-1 in das aktive Interleukin-1β. Nach Freisetzung kann IL-1β sich an spezifische Rezeptoren binden. Die Bindung schaltet Signalwege und Entzündungskaskaden mit Ausschüttung von (pro-)inflammatorischen Zytokinen an. Abkürzungen: HSP heat shock protein 90; NF-κB Nuclear factor kappa B; SGT1 suppressor of G2 allele of skp1; TLR Toll-like Receptor.

Im Jahr 1997 wurde erstmals beschrieben, dass genetische Varianten im *MEFV*-Gen ursächlich für das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF) sind [12, 13]. Beim FMF handelt es sich um die häufigste weltweit vorkommende Interleukin (IL)-1 vermittelte AID [14]. Seitdem wächst das Spektrum an AID kontinuierlich. Durch enormen wissenschaftlichen Fortschritt und Etablierung von genetischen Testverfahren wie Next-Generation-Sequencing (NGS) konnten mittlerweile mehr als 30 verschiedene AID auf molekularer und genetischer Ebene beschrieben werden [15, 16]. Diese können anhand des ihnen zugrunde liegenden Pathomechanismus in verschiedene Gruppen unterteilt werden [17, 18]:

- Interleukin (IL)- 1-vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen
- Interferon-vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen (Interferonopathien)
- Nuclear-factor-kappa-B (NF- $\kappa$ B)-vermittelte Erkrankungen
- Nuclear-factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) und Interferon-vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen
- Autoinflammatorische Erkrankungen vermittelt durch Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) und granulomatöse Erkrankungen
- Autoinflammatorische Erkrankungen verursacht durch Makrophagen-Aktivierung
- Autoinflammatorische Erkrankungen durch Enzymdefekte des angeborenen und des erworbenen Immunsystems
- Unklassifizierte autoinflammatorische Erkrankungen durch Entzündungsmediatoren

In den letzten Jahren hat sich zunehmend gezeigt, dass eine scharfe Trennung zwischen Immundefizienz, Autoimmunität und Autoinflammation nicht immer möglich ist und Patienten überlappende Charakteristika aufweisen können [7, 8, 19].

## WANN SOLLTE MAN AN EINE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG DENKEN?

In 2012 berichteten Toplak et al., dass die mediane Latenz von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung einer AID bei 7,3 Jahren (0,3-76 Jahre) lag [20]. Da eine zügige Diagnosestellung unabdingbar ist, um Organschäden zu verhindern, ist es entscheidend, Aspekte in der Anamnese und bei der klinischen Untersuchung, die auf eine AID hinweisen können, zu erkennen. Insgesamt empfiehlt sich ein stufenweises Vorgehen. Dabei sollten am Anfang die Erhebung der Patienten- und Familienanamnese inklusive Ethnizität, eine körperliche Untersuchung und eine erste „orientierende“ Laboruntersuchung stehen [9]. Der Verdacht auf eine AID ergibt sich aus einer charakteristischen Anamnese und klinischen Untersuchungsbefunden. Typisch für eine AID ist dabei zumeist schubweise auftretendes Fieber einhergehend mit Symptomen, die auf Entzündung

des zentralen Nervensystems, der serösen Häute, Haut- und Schleimhaut, der inneren Organe sowie des muskuloskelettalen Systems hinweisen und mit erhöhten laborchemischen Entzündungswerten gekoppelt sind [2], ohne dass bei der klinischen Untersuchung Zeichen einer Infektion zu finden sind. Da viele AID schubweise verlaufen, kann es sein, dass in der Konsultation – insbesondere bei Spezialisten – keine klinischen Symptome in der Untersuchung auffallen. Es empfiehlt sich daher, die Patienten aufzufordern, während der Krankheitsschübe z. B. Hautausschläge, Augenentzündungen oder Gelenkschwellungen fotografisch zu dokumentieren, damit eine bessere Einordnung vorgenommen werden kann. Neben schubweisen Verläufen gibt es aber auch kontinuierliche Krankheitsverläufe mit persistierender Entzündung.



## WICHTIGE ASPEKTE IN DER ANAMNESE, DIE AUF EINE AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG HINWEISEN KÖNNEN

- Wiederkehrende Fieberschübe oder stereotype Krankheitsschübe ohne andere Ursachen
- Reduzierter Allgemeinzustand in den Krankheits-/Fieberschüben
- Periodizität der Krankheits-/Fieberschübe (z. B. alle 4 Wochen)
- Spezifische Prodromi, mit denen sich die Krankheits-/Fieberschübe ankündigen (z. B. Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Unleidlichkeit)
- Spezifische Auslöser für Krankheits-/Fieberschübe (z. B. Eu-/Dysstress, Impfungen, Menstruation)
- Beschwerdefreiheit oder aber anhaltende Fatigue/reduzierte Leistungsfähigkeit zwischen den Krankheits-/Fieberschüben
- Mediterrane Herkunft/Ethnie (z. B. Familiäres Mittelmeerfieber)
- Herkunft/Ethnie aus Nordeuropa (z. B. Mevelonatkinaase-Defizienz)
- Konsanguinität
- Familienangehörige mit wiederkehrendem Fieber/bekannter AID, Innenohrschwerhörigkeit oder Niereninsuffizienz/Amyloidose/ Zustand nach Nierentransplantation

Eine detaillierte Erfassung des Ablaufs der Krankheits-/Fieberschübe hilft bei der genaueren Zuordnung, um welche AID es sich handeln könnte. Hierbei ist es hilfreich, folgende Aspekte zu erfragen:

- Alter bei Erstmanifestation der Krankheits-/Fieberschübe
- Dauer der Krankheits-/Fieberschübe
- Häufigkeit der Krankheits-/Fieberschübe
- Symptomkonstellation bei den Krankheits-/Fieberschüben

## IN DER KÖRPERLICHEN UNTERSUCHUNG KÖNNEN FOLGENDE BEFUNDE IM ZUSAMMENHANG MIT EINER AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNG AUFFALLEN:

### ZENTRALES NERVENSYSTEM

- Kopfschmerzen
- Erhöhter intrakranieller Druck
- Aseptische Meningitis
- Konzentrationsstörungen
- Geistige Retardierung
- Innenohrschwerhörigkeit

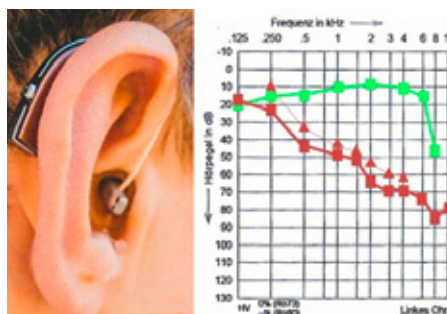


Abb. 3:  
 10 Jahre alter Junge mit  
 Innenohrschwerhörigkeit bei moderatem  
 Cryopyrin-assoziierten periodischen  
 Syndrom (CAPS)

## AUGEN

- Episkleritis
- Konjunktivitis
- Uveitis anterior/posterior
- Retinitis pigmentosa
- Stauungspapille
- Periorbitale Ödeme



Abb. 4:  
Erwachsener Patient mit Konjunktivitis  
bei Cryopyrin-assoziiertem periodischen  
Syndrom (CAPS)

## KARDIOPULMONAL

- Perikarditis
- Perikarderguss
- Myokarditis
- Pleuritis
- Pleuraerguss



Abb. 5:  
Bilaterale Pleuraergüsse bei einem 3 Jahre  
alten Mädchen mit Tumornekrosefaktor-  
Rezeptor-assoziiertem periodischen  
Syndrom (TRAPS)

## LYMPHKNOTEN

- Lymphadenopathie

## PHARYNX/TONSILLEN

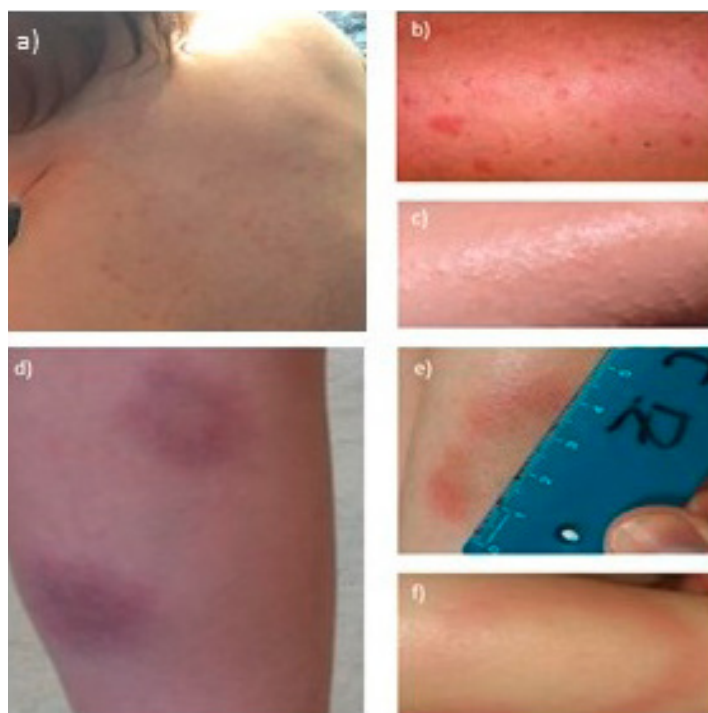
- Pharyngitis
- Tonsillitis

## HAUT/SCHLEIMHÄUTE

- Enorale/Genitale Aphthen
- Stomatitis
- Pannikulitis
- Makulöse Exantheme
- Neutrophile Dermatitis
- Erysipel-ähnliche Exantheme
- Wandernde Erytheme

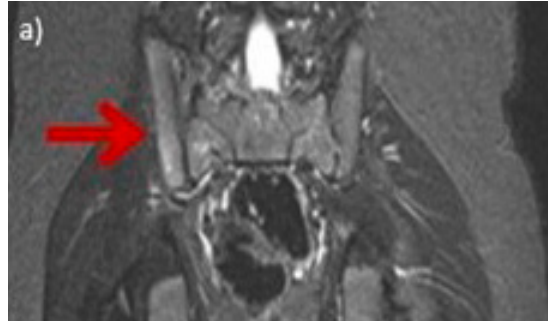
Abb. 6:

- a) 2 Jahre altes Mädchen mit makulopapulösem Ausschlag bei Mevalonatkinase-Defizienz (MKD)
- b) Erwachsener Patient mit neutrophiler Dermatitis bei Cryopyrin-assoziiertem periodischen Syndrom (CAPS)
- c) 5 Jahre alter Junge mit einem papulopustulösen Ausschlag bei Defizienz des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (DIRA)
- d-f) 3 Jahre altes Mädchen mit Pannikulitis bei Interferonopathie



## MUSKULOSKELETTAL

- Gliederschmerzen
- Arthralgie
- Arthritis
- Myositis
- Fasziiitis
- Knochenmarködem
- Knochenentzündungen
- Epiphysärer Überwuchs



**Abb.7:**  
 a) MRT: Knochenmarködem bei Defizienz des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (DIRA) bei einem 4 Jahre alten Patienten  
 b) Gonarthrit links bei Familiärem Mittelmeerfieber (FMF) bei einem 6 Jahre alten Mädchen

## GENITALTRAKT

- Epididymitis
- Akutes Skrotum

## GASTROINTESTINALTRAKT

- Hepatosplenomegalie
- Emesis
- Diarrhö
- Peritonitis
- Bauchschmerzen



**Abb. 8:**  
 Hepatosplenomegalie bei Interferonopathie im Alter von 2 Jahren

## LABORUNTERSUCHUNGEN

Auch können Laborwerte beim Verdacht auf eine AID hilfreich sein. Sie geben eine Orientierung über die Organfunktion und ermöglichen den Nachweis von systemischer Entzündung. Charakteristisch ist für die meisten AID, dass im Krankheits-/Fieberschub hohe laborchemische Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Serum Amyloid A, Blutsenkungsgeschwindigkeit) gemessen werden können. Im beschwerdefreien Intervall sind diese zumeist nicht vorhanden. Bei subklinischer Krankheitsaktivität können jedoch auch außerhalb des Krankheits-/Fieberschubs die Entzündungswerte erhöht sein. Es empfiehlt sich daher, sowohl im Krankheits-/Fieberschub wie auch dazwischen folgende Laborwerte zum Screening zu messen:

▪ Differentialblutbild	▪ Serum Amyloid A (SAA)	▪ Urinstatus mit Protein/Kreatinin-Quotient
▪ Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	▪ Eventuell S100A8/A9 (= Calprotectin, MAP8/14) im Blut	
▪ C-reaktives Protein (CRP)	▪ Leber- und Nierenwerte	



## GEZIELTE ORGANUNTERSUCHUNGEN BEI BEGRÜNDETEM VERDACHT

▪ Audiogramm (Hochton-Audiometrie)	▪ Sonographie Abdomen	▪ MRT Schädel oder Skelettsystem
▪ Ophthalmologische Untersuchung	▪ Röntgen Thorax	▪ Lumbalpunktion

Inzwischen sind fast 500 verschiedene PID beschrieben, die sich zum Teil mit Zeichen von Autoinflammation manifestieren können.

Für interessierte Leserinnen und Leser verweisen wir auf die derzeit gültige Klassifikation der International Union of Immunological Societies. [38]



# DIFFERENTIALDIAGNOSEN VON AUTOINFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN

Wichtige Differentialdiagnosen von AID sind beispielsweise:

## INFEKTIONEN

Wie zum Beispiel:

- Rezidivierende bakterielle und virale Infektionen
- Chronische Infektionen (z. B. HIV, HCV, HBV, (a)typische Mykobakterien)
- Malaria
- Leishmaniose

## IMMUNDEFEKTE

Wie zum Beispiel:

- T/B-Zell-Defekte
- Neutrophilen-/Komplementdefekte
- Zyklische Neutropenie
- Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytosen

## NEOPLASTISCHE ERKRANKUNGEN

Wie zum Beispiel:

- Leukämien
- Lymphome
- Solide Tumoren

## DIVERSE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

## ANDERE DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Wie zum Beispiel:

- Medikamentenfieber
- Stoffwechselerkrankungen

# VERDACHT AUF AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN – WIE GEHT ES WEITER?

Erhärtet sich der Verdacht auf eine AID durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Entzündungswerte, so sollte eine Zuweisung an ein Zentrum mit einer pädiatrischen/ internistischen Rheumatologie erfolgen, welches über Expertise in der Diagnostik und Therapie von AID verfügt. Hier kann vielfach basierend auf der Anamnese und der Klinik eine AID-Diagnose gestellt werden. Auch können notwendige spezifische Zusatzuntersuchungen, die je nach AID variieren, veranlasst werden. Diese Zusatzdiagnostik kann beispielsweise aus einem Hochton-Audiogramm, Hautbiopsien, Echokardiographie, Röntgen, CT- oder MRT-Untersuchungen, Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, Interferonsignaturen, wie auch spezifischen zytologischen, histologischen und laborchemischen Untersuchungen bestehen. Auch gehört vielfach eine genetische Untersuchung

in Form eines standardisierten Autoinflammations-Genpanels dazu. Die Kenntnis der Gen-Variante kann helfen, die Diagnose zu sichern und ermöglicht das Abschätzen des weiteren Erkrankungsverlaufs, des assoziierten Risikos für Organschäden und ermöglicht ggf. Gruppierungen homogener Studienpopulationen [21-24]. Die genetischen Varianten werden typischerweise unterteilt in „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“, „Varianten unklarer Signifikanz“, „wahrscheinlich gutartig“ und „gutartig“ [25]. Wichtig ist allerdings eine Korrelation zwischen klinischem Phänotyp und genetischen Resultaten. Mithilfe von Diagnosekriterien kann bei Patienten mit Varianten unklarer Signifikanz oder negativer Genetik eine Diagnose gestellt und eine Therapie initiiert werden [26, 27].

Beispiel Diagnosekriterien

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome [26]	Pädiatrisches Familiäres Mittelmeerfieber [27]
Erhöhte Entzündungswerte (CRP, SAA) + $\geq 2$ von den 6 folgenden Symptomen:	$\geq 2$ der folgenden Symptome:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutrophile Urtikaria-artige Dermatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fieber <math>&gt; 38^{\circ}\text{Celsius}</math> für 6-72 Stunden <math>\geq 3</math> Episoden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kälte/Stress getriggerte Krankheitsschübe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bauchschmerzen für 6-72 Stunden <math>\geq 3</math> Episoden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chronische aseptische Meningitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brustschmerzen für 6-72 Stunden <math>\geq 3</math> Episoden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Innenohrschwerhörigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arthritis für 6-72 Stunden <math>\geq 3</math> Episoden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muskuloskelettale Beschwerden (Arthralgie, Arthritis, Myalgie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Positive Familienanamnese</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skelettale Anomalitäten (epiphysärer Überwuchs, prominente Stirn)</li> </ul>	

Tab. 1: Diagnosekriterien für 2 Interleukin-1-vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen

## MANAGEMENT VON AUTO-INFLAMMATORISCHEN ERKRANKUNGEN

Nach Diagnosestellung einer AID sollte zeitnah eine effektive Therapie zur Kontrolle der systemischen Entzündung eingeleitet werden, um Organschäden, wie zum Beispiel eine Amyloidose oder Schwerhörigkeit, aber auch eine reduzierte Lebensqualität und Letalität zu verhindern. Zur Behandlung von AID stehen verschiedene Medikamentengruppen zur Verfügung. Hierzu zählen im Schub bei sonst geringer Krankheitsaktivität Steroide, nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID) oder kurzwirksame IL-1-Inhibitoren [28]. Bei moderater und schwerer Krankheitsaktivität sollte eine Dauertherapie eingeleitet werden [28, 29]. Hierfür stehen je nach AID verschiedene Medikamente zur Verfügung, wie zum Beispiel Colchizin, mittel- und langwirksame IL-1-Inhibitoren, IL-6-Inhibitoren, Tumornekrosefaktor-Inhibitoren und/oder Januskinase (JAK)-Inhibitoren [28, 30-33]. Mitunter muss bei therapierefraktären Verläufen eine Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [33-35]. Die Wahl der medikamentösen Therapie richtet sich nach der jeweiligen AID und der Krankheitsaktivität. Ziel der medikamentösen Therapie ist es, eine Remission oder die geringste mögliche Krankheitsaktivität zu erreichen. Um dieses Therapieziel

zu erreichen, ist vielfach eine regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität und Adjustierung der Therapie nach dem Treat-to-target (T2T)-Prinzip nötig.

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität haben sich Beschwerdetagebücher bewährt. Ein für die IL-1-vermittelten AID validiertes Beschwerdetagebuch ist der „Autoinflammatory Disease Activity Index“ (AIDAI) [36]. Der AIDAI beinhaltet zwölf Fragen zu Fieber ( $>38^{\circ}\text{Celsius}$ ), Allgemeinsymptomen und spezifischen AID-Symptomen, die täglich durch die Patienten/Eltern mit 0 (abwesend) bzw. 1 (vorhanden) angegeben werden (Beispiel Tabelle 1). Dazu wird der Gebrauch von NSAID abgefragt. Hilfreich ist es, wenn dieses Beschwerdetagebuch bereits bei Verdacht auf eine AID den Erkrankten/Sorgeberechtigten ausgehändigt wird, mit der Bitte, darin die Symptome zu notieren. So liegen dann bereits bei Erstvorstellung im Autoinflammations-Spezialzentrum detaillierte Informationen vor, die helfen, die Krankheitsaktivität einzuschätzen und eine geeignete Therapie auszuwählen.

NAME		ALTER				MONAT								
BESCHWERDETAGEBUCH														
Tage	Fieber $\geq 38$ °C	Allgemein-symptome	Bauchschmerz	Übelkeit/ Erbrechen	Durchfall	Kopfschmerz	Brustschmerz	Lymphknoten-schwellung	Gelenk-/Muskel-schmerzen	Arthritis/ Gelenkschwellung	Augenentzündung	Hautausschlag	Schmerz-medikament	
Score	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	
1														
2														
...														
31														

Jede Zeile repräsentiert einen Tag im Monat.  
 Für jeden Monat wird ein neues Beschwerdeblatt verwendet.  
 Bestehen keine Symptome an einem Tag, kann die Zeile leer belassen werden.  
 Während der Krankheitsschübe/Fieberschübe sollen die Beschwerden jeweils für den Tag in der entsprechenden Zeile und Spalte ausgefüllt werden: 0 = Nein, 1 = Ja

Tab. 2: Beschwerdetagebuch „Autoinflammatory Disease Activity Index“ (AIDAI) adaptiert nach Piram et al. [36]

Neben der medikamentösen Therapie kann es sein, dass Patienten mit AID zusätzliche Hilfsmittel (Hörgeräte, Orthesen) oder Physiotherapie/Ergotherapie benötigen. Da AID Auswirkungen auf alle Lebensbereiche (Schule, Beruf, Sport, Freunde, Familie) haben und die Lebensqualität negativ beeinflussen können, besteht das Risiko sozialer Isolation der Betroffenen und ihrer Familienangehörigen wie auch für Depressionen und Ängste [37]. Daher kann je nach Persönlichkeit der Erkrankten und dem Leidensdruck eine frühe psychotherapeutische Anbindung und ein Angebot für Familientherapie wichtig sein. Auch erleben viele Patienten Selbsthilfegruppen und Patientennetzwerke als unterstützend.

# STECKBRIEFE „HÄUFIGER“ AUTO-INFLAMMATORISCHER ERKRANKUNGEN

## FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER (FMF)

- Betroffenes Gen: *MEFV*
- Betroffenes Protein: Pyrin
- Häufigkeit: ~ 1-5/10000
- Alterspeak: < 20 Jahre
- Schubdauer: 6-72 (96) Stunden
- Fieber: meistens
- Ophthalmologische Symptome: i. d. R. nicht
- ZNS-Symptome: i. d. R. nicht
- Mukokutane Symptome: Erysipel-ähnliches Exanthem
- Gastrointestinale Symptome: Bauchschmerzen, Peritonitis
- Muskuloskelettale Symptome: Arthritis (v. a. untere Extremität, Sakroiliitis), Myalgien
- Kardiopulmonal: Brustschmerzen, Pleuritis, Perikarditis

## MEVALONATKINASE-DEFIZIENZ (MKD)

- Anmerkung: Krankheitsspektrum von milden (Hyper-IgD-Syndrom; HIDS) und schweren Phänotypen (Mevalonazidurie; MA)
- Betroffenes Gen: *MKD*
- Betroffenes Protein: Mevalonatkinaase
- Häufigkeit: ~ 1,3/1 Million
- Alterspeak: < 2 Jahre
- Schubdauer: HIDS: 4-7 Tage, MA: persistierend
- Fieber: i. d. R. im Schub
- Ophthalmologische Symptome: HIDS: selten, MA: blaue Skleren, Uveitis, Retinitis pigmentosa, Retinopathie, Katarakt
- ZNS-Symptome: HIDS: Kopfschmerzen, MA: Entwicklungsretardierung, faziale Dismorphien, Ataxie, Krampfanfälle
- Lymphadenopathie: ja
- Mukokutane Symptome: orale Aphthen, makulopapulöses Exanthem/Purpura
- Gastrointestinale Symptome: HIDS: Bauchschmerzen, Diarrhö, Nausea, Hepatosplenomegalie, MA: Gedeihstörung, Diarrhö, Nausea, cholestatische Lebererkrankungen, Hepatosplenomegalie
- Muskuloskelettale Symptome HIDS: Arthralgien/Arthritis, Myositis, MA: Myopathie
- Kardiopulmonal: untypisch

## CRYOPYRIN-ASSOZIIERTE PERIODISCHE SYNDROME (CAPS)

- Synonyme: NLRP3-autoinflammatorische Erkrankungen
- Anmerkung: Krankheitsspektrum von milden (Familiäre Kälteurtikaria; FCAS), moderaten (Muckle-Wells-Syndrom; MWS) und schweren Phänotypen (Neonatale Multisystemische Inflammationserkrankung; NOMID/ Chronisch-infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom; CINCA)
- Betroffenes Gen: *NLRP3*
- Betroffenes Protein: NLRP3 (Synonym: NALP3, Cryopyrin)
- Häufigkeit: ~ 2,2-5,5/1 Million
- Alterspeak: milder Phänotyp: < 1 Jahr; moderater Phänotyp: < 20 Jahre, schwerer Phänotyp: Neugeborene
- Schubdauer: milde Phänotypen: 6-72 Stunden, moderate Phänotypen: 1-2 Tage, schwere Phänotypen: persistierende Krankheitsaktivität
- Fieber: möglich
- Ophthalmologische Symptome: Konjunktivitis, Episkleritis, moderate und schwere Phänotypen: zusätzlich Papillenödem
- ZNS-Symptome: Kopfschmerzen, intermittierende aseptische Meningitis, moderate Phänotypen: zusätzlich Innenohrschwerhörigkeit, schwere Phänotypen: zusätzlich chronische Meningitis, erhöhter Hirndruck
- Mukokutane Symptome: (kälteinduzierte) Neutrophile Dermatitis
- Gastrointestinale Symptome: ggf., untypisch
- Muskuloskelettale Symptome: Arthralgien, Arthritis, Myalgien; schwere Phänotypen: (Poly)-Arthritis, Gelenkkontrakturen, Knochendeformitäten
- Kardiopulmonal: Beteiligung untypisch

WEITERE STECKBRIEFE AUF  
AUF DER NÄCHSTEN SEITE ...



## TUMORNEKROSEFAKTOR-REZEPTOR-ASSOZIIERTES PERIODISCHES SYNDROM (TRAPS)

- Betroffenes Gen: *TNFRSF1A*
- Betroffenes Protein: TNF-Rezeptor 1
- Häufigkeit: ~ 1-9/1 Million
- Alterspeak: < 10 Jahre
- Schubdauer: Tage bis Wochen (meist > 10 Tage)
- Fieber: möglich
- Ophthalmologische Symptome: Periorbitales Ödem, Konjunktivitis, Sehnervenentzündung
- ZNS-Symptomatik: Kopfschmerzen, asept. Meningitis, Verhaltensauffälligkeiten
- Lymphadenopathie: schmerzhaft
- Mukokutane Symptome: Zentrifugal wandernde/ Erysipel-ähnliche Erytheme, erythematöse Plaques
- Gastrointestinale Symptome: Bauchschmerzen, Peritonitis
- Muskuloskelettale Symptome: Arthralgien, Oligo-/Monoarthritis, Myalgien, Faszitis,
- Kardiopulmonal: Brustschmerzen, Pleuritis, Myokarditis

## PERIODISCHES FIEBER, ADENITIS, PHARYNGITIS, STOMATITIS APHTHOSA-SYNDROM (PFAPA- SYNDROM)

- Anmerkung: gute Prognose, oft selbstlimitierend im Jugendalter
- Betroffenes Gen: polygene Erkrankung
- Häufigkeit: ~2-3/10000
- Alterspeak: meist ≤ 5 Jahre
- Schubdauer: 3-6 Tage
- Periodizität: oft alle 4-6 Wochen
- Fieber: ja
- Ophthalmologische Symptome: nein
- Lymphadenopathie: ja
- Mukokutane Symptome: Tonsillopharyngitis, Stomatitis aphthosa
- Gastrointestinale Symptome: i. d. R. nicht
- Muskuloskelettale Symptome: keine
- Kardiopulmonal Symptome: keine

## FAZIT

AID sind seltene chronische Erkrankungen. Unbehandelt sind sie zumeist mit reduzierter Lebensqualität, Organschäden, Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Eine frühe Diagnosestellung und die Einleitung einer effektiven Therapie sind daher wichtig. Oft können AID anderen Erkrankungen wie Infektionen oder PID ähneln. Sollten Differentialdiagnosen ausgeschlossen worden sein und sich eine charakteristische Anamnese (wiederkehrende, teils stereotype Verläufe) und Klinik gekoppelt mit erhöhter laborchemischer Entzündung in den Krankheits-/Fieberschüben zeigen, sollte an eine AID

gedacht werden und eine Zuweisung an ein AID-Zentrum erfolgen. Durch erweiterte Diagnostik, spezifisches Wissen um verschiedene AID und genetische Untersuchungen kann hier oftmals eine Diagnose gestellt, ein Abschätzen des weiteren Krankheitsverlaufs erfolgen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Durch die seit einigen Jahren verfügbare gezielte Zytokin-inhibierende/neutralisierende Therapie hat sich die Prognose von AID-Patienten merklich gebessert.

## DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei unseren Patienten, die sich mit der Verwendung des Bildmaterials zu Illustrationszwecken einverstanden erklärt haben. Auch bedanken wir uns bei unserer Case Managerin, Studienkoordinatorin und Krankenschwester Christine Michler, mit der wir seit vielen Jahren eng zusammenarbeiten und die uns beim Erstellen dieser Broschüre unterstützt hat. Auch danken wir Prof. Dr. med. Volker Wahn für das Review und für die Erlaubnis, Abbildung 2 zur besseren Illustration verwenden zu dürfen.



ALLES ZUM NETZWERK  
FIND-ID FINDEN SIE UNTER  
[www.find-id.net](http://www.find-id.net)

*Auf unserer Website finden Sie weitere  
ausführliche facharztspezifische Broschüren.*

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

## LITERATUR

- [1] Lachmann, H. J.: Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(3): 295-8.
- [2] Lachmann, H. J.: Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31(4): 596-609.
- [3] Hausmann, J. S./Lomax, K. G./Shapiro, A./Durrant, K.: The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 156.
- [4] Aksentijevich, I./Schnappauf, O.: Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(7): 405-25.
- [5] Kuemmerle-Deschner, J. B./Welzel, T./Hoertnagel, K./Tsiflikas I./Hospach, A./Liu X. et al.: New variant in the IL1RN-gene (DIRA) associated with late-onset, CRMO-like presentation. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(11): 3259-63.
- [6] Labrousse, M./Kevorkian-Verguet, C./Boursier, G./Rowczenio, D./Maurier, F./Lazaro, E. et al.: Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018; 55(6): 432-42.
- [7] Ombrello, M. J.: Monogenic Autoinflammatory Diseases with Immunodeficiency. In: *Textbook of Autoinflammation*. Editors: Hashkes, P. J./Laxer, R. M./Simon, A.: Springer Nature Switzerland AG. 2019. p. 499-514.
- [8] Zhou, Q./Lee, G. S./Brady, J./Datta, S./Katan, M./Sheikh, A. et al.: A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cgamma2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2012; 91(4): 713-20.
- [9] Welzel, T./Benseler, S. M./Kuemmerle-Deschner, J. B.: Management of Monogenic IL-1 Mediated Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Front Immunol*. 2021; 12: 516427.
- [10] Broderick, L.: Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39(1): 13-29.
- [11] Hoffman, H. M.: Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1129-38; quiz 39-40.
- [12] French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997; 17(1): 25-31.
- [13] Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997; 90(4): 797-807.
- [14] Tufan, A./Lachmann, H. J.: Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(SI-2): 1591-610.
- [15] Ceccherini, I./Rusmini, M./Arostegui, J. I.: Genetic Aspects of Investigating and Understanding Autoinflammation. In: *Textbook of Autoinflammation*. Editors: Hashkes, P. J./Laxer, R. M./Simon, A.: Springer Nature Switzerland AG. 2019. p. 19-48.
- [16] Georjgin-Lavialle, S./Rodrigues, F./Hentgen, V./Fayand, A./Quartier, P./Bader-Meunier, B. et al.: [Clinical overview of auto-inflammatory diseases]. *Rev Med Interne*. 2018; 39(4):214-32.
- [17] Kallinich, T./Hinze, C./Wittkowski, H.: [Classification of autoinflammatory diseases based on pathophysiological mechanisms]. *Z Rheumatol*. 2020; 79(7): 624-38.
- [18] Goldbach-Mansky, R./de Jesus, A. A.: Classification of Genetically Defined Autoinflammatory Diseases. In: *Textbook of Autoinflammation*. Editors: Hashkes, P. J./Laxer, R. M./Simon, A.: Springer Nature Switzerland AG. 2019. p. 167-202.
- [19] McGonagle, D./McDermott, M. F.: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006; 3(8): e297.
- [20] Toplak, N./Frenkel, J./Ozen, S./Lachmann, H. J./Woo, P./Kone-Paut, I. et al.: An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(7): 1177-82.
- [21] Gattorno, M./Hofer, M./Federici, S./Vanoni, F./Bovis F./Aksentijevich, I. et al.: Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(8): 1025-32.
- [22] Kuemmerle-Deschner, J. B./Koitschev, A./Ummenhofer, K./Hansmann, S./Plontke, S. K./Koitschev, C. et al.: Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(3): 824-31.
- [23] Akpolat, T./Ozkaya, O./Ozen, S.: Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012; 492(1): 285-9.
- [24] Kuemmerle-Deschner, J. B./Verma, D./Endres, T./Broderick, L./de Jesus, A. A./Hofer, F. et al.: Clinical and Molecular Phenotypes of Low-Penetrance Variants of NLRP3: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(11): 2233-40.
- [25] Richards, S./Aziz, N./Bale, S./Bick, D./Das, S./Gastier-Foster, J. et al.: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-24.
- [26] Kuemmerle-Deschner, J. B./Ozen, S./Tyrrell, P. N./Kone-Paut, I./Goldbach-Mansky, R./Lachmann, H. et al.: Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 942-7.
- [27] Yalcinkaya, F./Ozen, S./Ozcakar, Z. B./Aktay, N./Cakar, N./Duzova, A. et al.: A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(4): 395-8.
- [28] ter Haar, N. M./Oswald, M./Jeyaratnam, J./Anton, J./Barron, K. S./Brogan, P. A. et al.: Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(9): 1636-44.

- [29] Hansmann, S./Lainka, E./Horneff, G./Holzinger, D./Rieber, N./Jansson, A. F. et al.: Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18(1): 17.
- [30] Ozen, S./Demirkaya, E./Erer, B./Livneh, A./Ben-Chetrit, E./Giancane, G. et al.: EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(4): 644-51.
- [31] Crow, Y. J./Neven, B./Fremond, M. L.: JAK inhibition in the type I interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148(4): 991-3.
- [32] Gomez-Garcia, F./Sanz-Cabanillas, J. L./Viguera-Guerra, I./Isla-Tejera, B./Nieto, A. V./Ruano, J.: Scoping Review on Use of Drugs Targeting Interleukin 1 Pathway in DIRA and DITRA. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018; 8(4): 539-56.
- [33] Meyts, I./Aksentijevich, I.: Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2018; 38(5): 569-78.
- [34] Verhoeven, D./Schonenberg-Meinema, D./Ebstein, F./Papendorf, J. J./Baars, P. A./van Leeuwen EMM et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in a patient with proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS). *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(3): 1120-7 e8.
- [35] Shiraki, M./Williams, E./Yokoyama, N./Shinoda, K./Nademi, Z./Matsumoto, K. et al.: Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol.* 2021; 41(8): 1954-6.
- [36] Piram, M./Kone-Paut, I./Lachmann, H. J./Frenkel, J./Ozen, S./Kuemmerle-Deschner, J. et al.: Validation of the autoinflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168-73.
- [37] Erbis, G./Schmidt, K./Hansmann, S./Sergiichuk, T./Michler C./Kuemmerle-Deschner, J. B. et al.: Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16(1): 81.
- [38] Tangye, S. G./Al-Herz, W./Bousfiha, A./Cunningham-Rundles, C./Franco, J. L./Holland, S. M./Klein, C./Morio, T./Oksenhendler, E./Picard, C./Puel, A./Puck, J./Seppänen, M. R. J./Somech, R./Su, H. C./Sullivan, K. E./Torgerson, T. R./Meyts, I.: Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022 Jun 24: 1-35.

## ABKÜRZUNGEN

AID	AUTOINFLAMMATORISCHE ERKRANKUNGEN (AUTOINFLAMMATORY DISEASES)
AIDAI	AUTOINFLAMMATORY DISEASE ACTIVITY INDEX
CAPS	CRYOPYRIN-ASSOZIIERTE PERIODISCHE SYNDROME
DIRA	DEFIZIENZ DES INTERLEUKIN-1-REZEPTOR-ANTAGONIST
FMF	FAMILIÄRES MITTELMEERFIEBER
HIDS	HYPER-IGD-SYNDROM
IL	INTERLEUKIN
MA	MEVALONAZIDURIE
MKD	MEVALONATKINASE-DEFIZIENZ
NSAID	NICHT STERIODALE ANTIPHLOGISTIKA
PFAPA	PERIODISCHES FIEBER, ADENITIS, PHARYNGITIS, STOMATITIS APHTHOSA
PID	PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE
TRAPS	TUMORNEKROSEFAKTOR-REZEPTOR-ASSOZIIERTES PERIODISCHES SYNDROM
SAA	SERUM AMYLOID A
ZNS	ZENTRALES NERVENSYSTEM







Wir sind da. Für Sie. [www.find-id.net](http://www.find-id.net)

Immundefekt?

[www.find-id.net](http://www.find-id.net)



FIND-ID Netzwerk für  
Angeborene Immundefekte



Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA  
Deutschland) finanziert den Aufbau von FIND-ID

Prof. Dr. Volker Wahn  
Charité Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin

E-Mail: [vwahn@find-id.net](mailto:vwahn@find-id.net)  
Web: [www.find-id.net](http://www.find-id.net)