

Autoinflammatorische Erkrankungen – eine Übersicht

AUTOREN:
HELMUT WITTKOWSKI UND DIRK FÖLL

Autoinflammation und Autoimmunität

Das menschliche Immunsystem muss jeden Tag aufs Neue die Balance zwischen Erregerabwehr und dem Bewahren der Körperintegrität finden. Eine Vielzahl an Immunzellen und Botenstoffen ist an diesen Mechanismen beteiligt. Konzeptionell kann zwischen dem angeborenen Immunsystem und dem adaptiven Immunsystem unterschieden werden, zwischen denen jedoch Überlappungen und Interaktionen bestehen. Ersteres ist für die sofortige Erregerabwehr und Erkennung von Gefahr-Mustern zuständig, während letzteres die Abwehr etwas verzögert aufnimmt, dafür aber durch das immunologische Gedächtnis in der Lage ist, auch nach Jahren noch Erreger wiederzuerkennen und effektiv zu bekämpfen.

Überfunktionen und Unterfunktionen in beiden Bereichen des Immunsystems können zu verschiedenen ausgeprägten immunologischen Erkrankungen führen. Die Autoimmunität als Überfunktion des adaptiven Immunsystems wurde schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts erkannt. Die Überfunktion des angeborenen Immunsystems wird inzwischen als Autoinflammation bezeichnet. Die Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen ist allerdings noch sehr jung und wurde erstmals vor gut 20 Jahren – Ende der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts – als eigene Krankheitsentität aufgefasst⁽¹⁾.

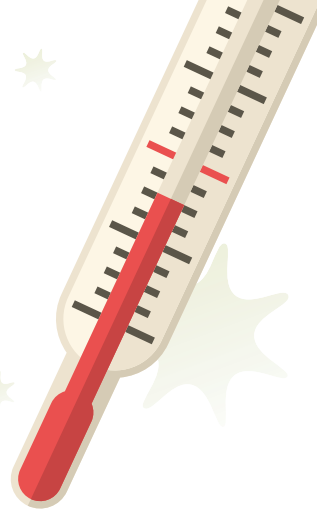
Das Spektrum dieser Erkrankungen umfasst inzwischen über 40 genetisch bedingte (monogenetische) Erkrankungen. Aber auch viele Erkrankungen mit multifaktorieller Ursache, wie z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen oder Gicht, haben einen gewissen Anteil an autoinflammatorischen Reaktionsmustern des Immunsystems. Im Gegensatz zur Autoimmunität bei

der vor allem Mechanismen des Immunsystems beteiligt sind, die sich spezifisch gegen bestimmte eigene Körpergewebe richten und an der v. a. B-Zellen und T-Zellen beteiligt sind, ist bei der Autoinflammation die Entzündungsreaktion, die aus sich selbst („auto“) heraus kommt, das bestimmende Reaktionsmuster. Die hier beteiligten Phagozyten, auch Fresszellen genannt, zu denen Granulozyten und Monozyten/Makrophagen gehören, zeigen eine erhöhte Entzündungsbereitschaft, die sich bei Patienten durch immer wieder kehrendes oder anhaltendes Fieber und durch bestimmte Organentzündung äußert^(2,3).

Historische Einordnung

Während die Zuordnung dieser bestimmten Entzündungsreaktion als Autoinflammation erstmals 1999 erfolgte, als man die molekularen Grundlagen des FMF (Familiäres Mittelmeerfieber) und TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) gefunden hatte, sind die ersten klinischen Beschreibungen dieser sogenannten periodischen Fiebersyndrome ungefähr auf den Anfang des 20. Jahrhunderts zurückzudatieren. Janeway und Mosenthal beschrieben 1908 erstmals ein 16 Jahre altes Mädchen, das wahrscheinlich an einem FMF gelitten hat. Die Begrifflichkeit des familiären Mittelmeerfiebers wurde erstmals in den 50er Jahren durch israelische Arbeiten eingeführt, in denen auch bereits die erbliche Komponente der Erkrankung erkannt wurde. In den 80er Jahren wurde dagegen das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom zum ersten Mal beschrieben und zu diesem Zeitpunkt noch als „familiäres irisches (hibernian) Fieber“ bezeichnet.

Die genetischen Ursprünge können am Beispiel des FMF



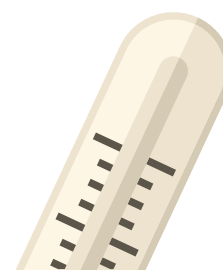
dagegen bereits auf biblische Zeiten zurückgeführt werden. Die Gründerpopulationen für die drei häufigsten Genveränderungen beim FMF traten wahrscheinlich im mittleren Osten, im damaligen Mesopotamien, vor über 2000 Jahren auf. Die Verbreitung der Mutationen fand auf dem Seeweg entlang des Mittelmeeres Richtung Westen statt, aber auch über Handelsrouten, wie der Seidenstraße, nach Osten, sowie über Eroberungszüge in andere Gegenden⁽⁴⁾.

Einteilung der autoinflammatorischen Erkrankungen

Bislang liegt keine einheitliche Einteilung autoinflammatorischer Erkrankungen vor. Seit der erstmaligen Einführung des Begriffs der Autoinflammation in 1999 wurden über 40 Erkrankungen in die Liste der monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen aufgenommen. Die Liste der von der Internationalen Union der Immunologischen Gesellschaften (IUIS) als "autoinflammatorisch" eingestuften Erkrankungen ist nicht deckungsgleich mit der Infevers-Datenbank (www.infevers.umai-montpellier.fr), einem Register von Mutationen, die mit autoinflammatorischen Störungen in Verbindung stehen, das von der Internationalen Gesellschaft für systemische Autoinflammatorische Erkrankungen (ISSAID) geführt wird^(5,6). Wir möchten im Folgenden die Klassifikation dieser Erkrankungsgruppe aus dem 2019 erschienen Textbuch der Autoinflammation vorstellen, die von der Gruppe um Goldbach-Mansky entwickelt wurde. Die Gruppierung der Erkrankungen erfolgt hier anhand einer Einteilung, die sich an den wesentlichen pathophysiologischen Merkmalen ausrichtet. Wichtig sind hier v. a. fehlregulierte Entzündungssignale und die beteiligten Botenstoffe, auch Zytokine genannt. Diese Zytokine vermitteln Entzündungssignale zwischen weißen Blutkörperchen (Leukozyten), weshalb sie auch „Interleukine“ genannt werden. Zu diesen gehören z. B. das Interleukin(IL)-1, das bei der 1. Gruppe der autoinflammatorischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung hat⁽⁶⁾.

IL-1-vermittelte autoinflammatorische Erkrankungen

Die Dysregulation der IL-1-Produktion war der erste Pathomechanismus, der bei autoinflammatorischen Erkrankungen (AID) beschrieben wurde und stellt gewissermaßen die prototypische pathophysiologische Veränderung dar. Die Gruppe der IL-1-vermittelten Erkrankungen umfasst u. a. die klassischen periodischen Fiebersyndrome, die alle durch eine mehr oder weniger ausgeprägte immer wiederkehrend auftretende Symptomatik charakterisiert sind, die jedoch im Gegensatz zur Bezeichnung in den seltensten Fällen streng periodisch ist. Das hier auftretende Fieber ist unabhängig von Infektionen zu sehen und spielt deshalb v. a. bei Patienten mit immer wiederkehrenden Fieberepisoden eine besondere Rolle in der Differentialdiagnose und muss von häufigen Infekten, aber auch von anderen Ursachen mit ungünstigeren Prognosen wie maligne Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen abgegrenzt werden. Eine häufige Konstellation für vermeintliches immer wieder auftretendes Fieber, ist die gutartige Hyperthermie, die lediglich eine erhöhte Körpertemperatur ohne Entzündungsvorgänge widerspiegelt und häufig bei jüngeren Kindern im Rahmen von körperlicher Aktivität und v. a. im Rahmen der abendlich höheren Körpertemperatur gesehen werden muss. Eine wichtige Voraussetzung für das Vorliegen eines periodischen Fiebersyndromes ist deshalb der Nachweis von systemischer Entzündung im Rahmen der Fieberschübe, mit dem Nachweis erhöhter Entzündungsparameter wie dem C-reaktiven Protein (CRP), dem Serum-Amyloid-A (SAA) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Bevor an ein solches Fiebersyndrom gedacht wird, sollte die Symptomatik in der Regel mindestens 6 Monate bestanden haben und idealerweise mit einem Fiebertagebuch dokumentiert sein^(6,7).



Übersicht autoinflammatorischer Erkrankungen gemäß der pathophysiologischen Zuordnung

<i>Pathophysiologischer Mechanismus</i>	<i>Beispiele für Untergruppen</i>	<i>Beispiele für Erkrankungen</i>
Vermehrte Produktion von Interleukin-1β	Autoinflammatorische Fiebersyndrome	Familiäres Mittelmeerfieber, Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom (FCAS, MWS, NOMID/CINCA), Hyper-IgD Syndrom/Mevalonatkinase-Defizienz, Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom
Aktivierung des Typ I Interferon-Signalweges	Aicardi-Goutières Syndrome (AGS), Proteasom-assoziiertes autoinflammatorisches Syndrome (PRAAS)	AGS 1-7, STING-assoziierte Vaskulopathie mit Beginn im Kindesalter, Unterformen von PRAAS
Aktivierung von NF-κB	Psoriasis-artig verlaufende Hauterkrankungen	Genetische Psoriasis (CAMPS, AMPS, DITRA), LUBAC-Defizienz, Otulin-vermitteltes autoinflammatorisches Syndrom (ORAS), TNFAIP3/A20 Haploinsuffizienz, RIPK-Defizienz
Makrophagen-Aktivierung	familiäre HLH (FHL)	FHL 1-5, NLRC4-MAS, XIAP
Unklarer Mechanismus	frühkindliche CED	DADA2, Sideroblastische Anämie, Immunodefizienz, Fieber, Entwicklungsverzögerung (SIFD), frühkindliche chronisch entzündliche Darmerkrankung CED durch IL-10 Defizienz, PLCG2-assoziierte Antikörper-Defizienz und Immundysregulation (PLAID) und Autoinflammation und PLAID (APLAID), periodisches Fieber, Immunodefizienz und Thrombozytopenie Syndrom (PFIT)

Abkürzungen:

AGS – Aicardi-Goutières syndrome
 AMPS – AP1S3-vermittelte Psoriasis
 APLAID – PLCG2-assoziierte Autoinflammation, Antikörperdefizienz, Immundysregulation
 CAMPS – CARD15-vermittelte Psoriasis
 CAPS – Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom
 CED – chronisch entzündliche Darmerkrankung
 DADA2 – Defizienz der Adenosindeaminase 2
 DITRA – Defizienz des IL-36Rezeptorantagonisten
 DIRA – Defizienz des IL-1Rezeptorantagonisten
 FMF – Familiäres Mittelmeerfieber
 FHL – familiäre Hämophagozytische Lymphhistiozytose
 HIDS - Hyper-IgD Syndrom
 LUBAC – linear ubiquitin chain assembly complex
 MAS – Makrophagen-Aktivierungssyndrome
 MKD – Mevalonatkinase-Defizienz
 ORAS – Otulin-vermitteltes autoinflammatorisches Syndrom
 PRAAS – Proteasom-assoziiertes autoinflammatorisches Syndrome
 RIPK – Receptor-Interacting seronine/threonine Protein Kinase
 SAVI – STING-assoziierte Vaskulopathie mit Beginn in Kindesalter
 SIFD – Sideroblastische Anämie, Immunodefizienz, Fieber, Entwicklungsverzögerung
 TRAPS – Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom
 XIAP – X-linked Inhibitor der Apoptose

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das FMF (OMIM#607115) ist mit Abstand die häufigste durch ein einzelnes Gen bedingte autoinflammatorische Erkrankung und damit auch das häufigste Fiebersyndrom. Diese Erkrankung ist durch kurzanhaltende Fieberepisoden (in der Regel 1-3 Tage) charakterisiert, welche mit einer Entzündung der sogenannten serösen Häute (Serositis), das sind Körperhöhlen auskleidende Schichten, einhergeht. Es kommt hierbei zu Entzündungen des Bauchfells (am häufigsten), des Brustfells, des Herzbeutels oder der Gelenke. Zusätzlich kann, wie bei vielen autoinflammatorischen Erkrankungen, die Haut betroffen sein, bei der sich z. B. eine nicht infektiöse Wundrose (Pseudo-Erysipel) zeigen kann. Die Entzündungsschübe sind v. a. durch starke Schmerzen in den betroffenen Regionen gekennzeichnet, die zu einer hohen Krankheitslast führen. Die Erkrankung ist durch Mutationen im Mediterranean Fever-Gen (MEFV,



Genprodukt: Pyrin) verursacht, von denen inzwischen über 300 verschiedene Varianten bekannt, aber nur sehr wenige eindeutig krankheitsverursachend sind. Die Therapie des FMF basiert auf dem regelmäßigen Einsatz von Colchizin, in Fällen einer Colchizinunverträglichkeit bzw. einer unzureichenden Wirkung stellt der zusätzliche Einsatz einer IL-1-Blockade eine Therapiealternative dar. Langfristig ist v. a. die Vorbeugung vor einer Amyloidose, einer Ablagerung von Entzündungseiweißen in Organen mit dem Risiko einer Organschädigung, ein wichtiges Therapieziel ^(4,8).

Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)

Unter dem Begriff der CAPS werden Erkrankungen zusammengefasst die mit Mutationen im NLRP3-Gen einhergehen. Die Unterformen werden familiäre Kälteurtikaria (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS, OMIM#120100)), Muckle-Wells-Syndrom (MWS, OMIM#191900) oder neonatal beginnendes multisystemisches Inflammationssyndrom (Neonatale Onset Multisystem Inflammatory Disease oder Chronic Infantile Neurological and Articular Syndrome (NOMID/CINCA, OMIM#607115)) genannt und stellen ein klinisches Spektrum mit unterschiedlich starker Krankheitsausprägung dar. Milde Fälle (FCAS) sind durch wiederholtes Fieber, eine kälte-induzierte Nesselsucht (Urtikaria), Bindehautentzündungen und Muskelschmerzen geprägt. Das MWS ist insbesondere durch das Auftreten einer Innenohr-Schwerhörigkeit und einer schwereren Symptomatik charakterisiert. Beim NOMID/CINCA, der schwersten Form, beginnt die Entzündung bereits direkt nach der Geburt mit typischerweise deutlicher Hautentzündung und systemischer Entzündung mit Fieber, sowie zusätzlich einer Entzündung des zentralen Nervensystems und einem irregulären Knochenwachstum (Exostosen). Die Therapie mit IL-1-blockierenden Substanzen hat die Lebensqualität und die Prognose der CAPS-Erkrankungen in den letzten Jahren entscheidend verbessert ⁽⁶⁾.

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

In Gegensatz zu den anderen Fiebersyndromen, welche vorwiegend durch eine direkte vermehrte IL-1-Produktion

geprägt sind, liegt bei TRAPS (OMIM#142618) eine indirekte Störung der sogenannten Inflammasoms-Reaktion vor, bei der durch eine intrazelluläre komplexe Zellstressreaktion vermehrt IL-1 gebildet wird. Klinisch ist dieses Syndrom durch langanhaltende Fieber-Episoden, welche von wandernden Ausschlägen und Muskelschmerzen, Zeichen einer Serositis (s. FMF) sowie gelegentlich, dann aber typischen, um die Augen gelegenen Gewebswasseransammlungen begleitet werden, gekennzeichnet ⁽⁶⁾.

Hyper-IgD Syndrom (HIDS)/ Mevalonatkinase-Defizienz (MKD)

Die MKD (OMIM#260920) ist durch Mutationen im Mevalonatkinase-Gen verursacht. Bei der Mevalonatkinase handelt es sich um ein Schlüsselenzym der Cholesterin-Herstellung. Auch bei diesem Fiebersyndrom liegt über komplexe intrazelluläre Mechanismen eine vermehrte IL-1 Produktion vor. Die Klinik der MKD ist durch länger anhaltende Fieber-Episoden, welche von einer Magen-Darm-Symptomatik, einem Ausschlag, schmerzhaften Lymphknotenvergrößerungen und Aphthen begleitet werden, gekennzeichnet. Häufig lassen sich Triggerfaktoren, wie z.B. Impfungen finden ⁽⁶⁾.

Interferon-Typ I-vermittelte Erkrankungen

Als Typ-I-Interferonopathien wird eine Gruppe verschiedenartiger Erkrankungen bezeichnet, die sich durch eine dauerhafte Aktivierung der Typ-I-Interferon (IFN)-Achse auszeichnet. Die Ende der Fünfziger Jahre entdeckten Interferone dienen der viralen Infektionsabwehr und können von fast allen Körperzellen gebildet werden, wenn diese Kontakt mit bestimmten genetischen Bestandteilen von Viren haben. Durch Bindung an den Interferonrezeptor werden unzählige Gene angetrieben, die im physiologischen Zustand zu einer hocheffektiven Aktivierung von auf die Virus-Abwehr spezialisierten Immunzellen führen.

Der Begriff einer eigenständigen Erkrankungs-Gruppe der monogenetischen Typ-I-Interferonopathien wurde erstmals 2011 eingeführt. Diese Gruppe umfasst z. B. Patienten mit einem Aicardi-Gouitières Syndrom (AGS), bei dem Mutationen in Enzymen auftreten, die in der Zelle zum Abbau von genetischem Material beitragen (Endo- bzw. Exonukleasen), mit der Folge, dass sich körpereigene DNA und

RNA im Zellinneren anhäufen. Diese werden durch Sensoren erkannt, die wiederum über Zwischenschritte den Interferon-Signalweg aktivieren. Patienten mit AGS leiden an einer subakuten Gehirnentzündung, die ähnlich wie eine neonatale Virusinfektion verlaufen kann und während eines meist monophasischen Krankheitsverlaufes zu neurologischen Rückschritten führt. Es sind typischerweise Verkalkungen im Gehirn im Bereich der Basalganglien beschrieben⁽⁹⁾.

Bei einem anderen Erkrankungsbild aus dieser Gruppe, leiden die Patienten von Geburt an an einer schweren Gefäßentzündung, die die kleinen Haut-Gefäße der Hände und Füße betrifft, die zu einem Gefäßverschluss führen und eine Amputation erfordern können. Einige der Patienten entwickeln zudem eine fortschreitende Lungenerkrankung. Als Ursache konnten 2014 Mutationen im STING-Gen, einem in der Zelle gelegenen Sensoren für virale Genprodukte, erkannt werden⁽¹⁰⁾.

Störungen im Aufbau der sogenannten Proteasomen führen wiederum zur Akkumulation von Molekülen, die eigentlich abgebaut werden sollten und führen letztendlich zu einer Aktivierung der Typ-I-Interferone. Dies führt zum Krankheitsbild des Proteasom-assoziierten Autoinflammatorischen Syndroms (PRAAS), bei dem eine systemische Entzündung, eine Hautentzündung, sowie eine Zerstörung des Unterhautfettgewebes und eine Muskelentzündung vorliegt. Zusätzlich bestehen zentrale Verkalkungen, ähnlich wie beim AGS⁽¹¹⁾.

NF-κB-vermittelte Erkrankungen und Makrophagen-Aktivierungssyndrome

Erkrankungen aus diesen beiden Gruppen wurden teilweise erst in den letzten Jahren erstmals beschrieben. Störungen des Nuclear factor κB (NF-κB)-Signalwegs können ebenfalls zur Ausbildung von autoinflammatorischen Erkrankungen führen. Dieser in der Zelle vorliegende Vermittler von Entzündungsreaktionen ist sehr zentral für den Beginn und die Unterhaltung einer Entzündungsreaktion u.a. durch die Induktion von entzündungsfördernden Molekülen. Zu dieser Gruppe gehören genetische Formen von Hauterkrankungen, die als Schuppenflechte (Psoriasis) verlaufen und auf die nicht weiter eingegangen wird. Zu weiteren beschriebenen Erkrankungen gehören das Otulin-vermittelte autoinflammatorische Syndrom (ORAS), das

durch Entzündung, durch ausbleibendes Wachstum, durch rezidivierendes Fieber und durch Zerstörung des Unterhautfettgewebes (OMIM# 615712) gekennzeichnet ist. Ebenfalls bekannt ist die TNFAIP3 A20/-Haploinsuffizienz, bei der Entzündung, Aphthen, Augenentzündungen, Ausschläge sowie Gelenkentzündung berichtet sind (OMIM# 191163)⁽⁶⁾.

Das sog. Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) ähnelt der hämophagozytären Lymphohistizytose (HLH) und ist charakterisiert durch die Ansammlung von aktivierten Makrophagen und Lymphozyten in Knochenmark und Organen, welche zu einem klinischen Bild, das einer Blutvergiftung ähnelt, führen kann. Während die Ursache für die seit längerem bekannten genetischen oder familiären HLH-Fälle (FHL) im wesentlichen Defekte bestimmter Zellen (NK-Zellen und CD8-T-Zellen) sind, wurden 2 Erkrankungen, die in erster Linie als autoinflammatorische Erkrankungen mit einem MAS-ähnlichen Bild einhergehen, erst vor wenigen Jahren beschrieben. Es handelt sich um das NLRC4-assoziierte MAS (OMIM#616050), bei dem, anders als bei den Fiebersyndromen mit einer verstärkten IL-1 Produktion, eine anhaltende Überproduktion von IL-18 beobachtet wird. Klinisch besteht vor allem eine Dickdarmentzündung, begleitet von MAS-Schüben. Als zweite Erkrankung besteht die XIAP-Defizienz (OMIM#300635), die ebenfalls mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung einhergeht, sich aber auch mit periodischem Fieber präsentieren kann⁽⁶⁾.

Andere autoinflammatorische Erkrankungen und Überlappung mit Immundefizienz

In den letzten Jahren hat sich zunehmend herauskristallisiert, dass bestimmte Störungen mit einem Immundefekt und gleichzeitigem Vorliegen einer Immundysregulation (Autoimmunität oder Autoinflammation oder Lymphoproliferation; Lymphoproliferation = Vermehrung von lymphatischem Gewebe wie Lymphknoten, Leber und Milz) vergesellschaftet sind. Erkrankungen, bei denen typischerweise neben der autoinflammatorischen Symptomatik auch eine Immundefizienz-Symptomatik auftreten kann, sind die Autoinflammation/Immundefizienz assoziiert mit Mutationen in LUBAC Proteinen (LUBAC-Defizienz), bei der systemische Entzündung, wiederkehrende virale und bakterielle Infektionen, systemische Lymphgefäßerweiterung sowie Zeichen

einer muskulären Amylopectinose (intrazelluläre Glykogeneinschlüsse) (OMIM#610924) vorliegen⁽⁶⁾.

Patienten mit einem [A]PLAID-Syndrom (PLCG2-assoziierte Antikörper-Defizienz und Immundysregulation (PLAID) und Autoinflammation und PLAID (APLAID)) fallen nicht selten durch eine erhöhte Infektanfälligkeit mit erniedrigten IgG-Spiegeln auf. Fälle schwerer Lungenentzündungen mit der Ausbildung von Lungengerüstveränderungen (Bronchiektasen) sind beschrieben, ebenfalls typisch bei dieser Erkrankung sind eine kälteinduzierte Nesselsucht und chronische (granulomatöse) Hautentzündung. Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit der Diagnose eines variablen Immundefektsyndromes (CVID) wurde nicht selten das Vorliegen einer DADA2 (Defizienz der Adenosin-Deaminase 2 (DADA2) (OMIM#615688)) diagnostiziert.

Diese Erkrankung ist durch wiederkehrendes Fieber, Akut-Phase-Reaktion und Gefäßentzündung (Vaskulitis) gekennzeichnet. Besonders charakteristisch ist das Auftreten von Schlaganfällen im Kindesalter. Andere Patienten wiederum weisen z.B. eine schwere Form einer isolierten Anämie auf, phänotypisch einer Diamond-Blackfan-Anämie ähnelnd. Ca. 25% der Patienten mit DADA2 weisen zudem eine humorale Immundefizienz mit erniedrigten IgG-Spiegeln und vermehrter Infektanfälligkeit auf⁽⁶⁾.

Das periodische Fieber, Immundefizienz und Thrombozy-

topenie Syndrom (PFIT) sowie das Sideroblastische Anämie, Immunodefizienz, Fieber, Entwicklungsverzögerung Syndrom (SIFD) stellen weitere Erkrankungen dar, bei denen neben autoinflammatorischen Phänomenen auch Zeichen einer Immundefizienz vorliegen können⁽⁶⁾.



PD Dr. Helmut Wittkowski



Prof. Dirk Föll

Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie
 Kontaktadresse Ambulanz:
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W30
 (ehemals: Waldeyerstraße 30)
 48149 Münster
 Telefon: 0251/(83)41100

Literatur

- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.
- Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J* 2020;50:151-64.
- Kallinich T, H. W, eds. Familiäres Mittelmeerfieber. Bremen: UNI-MED Verlag; 2014.
- Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:1901-24.
- Hashkes PJ, Laxer R, Simon A, eds. Textbook of Autoinflammation: Springer; 2019.
- de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015;33:823-74.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
- Gunther C, Schmidt F, König N, Lee-Kirsch MA. [Type I interferonopathies. Systemic inflammatory diseases triggered by type I interferons]. *Z Rheumatol* 2016;75:134-40.
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507-18.
- Feist E, Brehm A, Kallinich T, Krüger E. [Clinical aspects and genetics of proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS)]. *Z Rheumatol* 2017;76:328-34.