

Aus dem CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit
Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Wahn)

Habilitationsschrift

Autoinflammatorische monogenetische Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters - neue Aspekte bei klinischem Bild, Diagnostik und Therapie

zur Erlangung der Lehrbefugnis für das Fach
Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tilmann Kallinich

Eingereicht: Mai 2009

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernhard Manger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Reinhard Seger

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	4
1.1 Hereditäre periodische Fiebersyndrome und das Phänomen der Autoinflammation	4
1.2 Klinisches Bild, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie autoinflammatorischer Erkrankungen	5
1.2.1 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)	5
1.2.2 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	7
1.2.3 TNF Rezeptor-assoziiertes Syndrom (TRAPS)	10
1.2.4 Hyper-IgD Syndrom (HIDS)	12
ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	15
2.1 Umwelteinflüsse prägen den Phänotypen des FMF	15
2.2 Phänotypische Ausprägungen des TRAPS	16
2.3 Benigne Hyperthermie als Differentialdiagnose zum (periodischen) Fieber des Kindesalters	17
2.4 Die Rolle von S100A12 bei der Diagnosestellung und dem Inflamationsmonitoring bei familiärem Mittelmeerfieber	18
2.5 Evidenz-basierte Therapieempfehlungen bei FMF	20
2.6 Therapieoption bei CINCA/NOMID	21
DISKUSSION	22
3.1 Einflüsse auf das klinische Bild	22
3.2 Diagnostik	24
3.2.1 Fieber als klinisches Diagnosekriterium	
3.2.2 Rolle von S100A12 in der differentialdiagnostischen Abgrenzung des FMF	26
3.2.3 Rolle von S100A12 beim Monitoring der Inflammation bei FMF	27
3.3 Therapie	
3.3.1 Prophylaktischer Einsatz von Colchizin bei FMF	28
3.3.2 Stellenwert einer gegen Zytokine gerichteten Therapie	29
ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	31
LITERATURVERZEICHNIS	32
DANKSAGUNG	42
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	43

Abkürzungsverzeichnis

ALPS	Autoimmun LymphoProliferatives Syndrom
ARTS-1	AminopeptidaseRegulator des TNFR1 Sheddings-1
ASC	Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase recruitment domain
CDR	Cystein-rich domain
CINCA	Chronic Infantile Neurological and Articular Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
DAMP	Danger-Associated Molecular Pattern
FCAS	Familiäres Kälte-induziertes Autoinflammatorischen Syndroms
FUO	Fever of Unknown Origin
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktors
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
HPF	Hereditäre Periodische Fiebersyndrome
IgD	Immunglobulin D
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
IPEX	Immundysfunktion- Polyendokrinopathie- und Enteropathie-verursachendes X-gekoppeltes Syndrom
MEFV	Mediterranean Fever-Gen
MVK	Mevalonatkinase
MWS	Muckle-Wells-Syndroms
NACHT	NAIP [neuronal apoptosis inhibitor protein], CIITA [class II major histocompatibility complex transcription activator], HET-E [incompatibility locus protein from <i>Podospra anserina</i>] und TP1 [telomerase-associated protein 1]
NLP	Nucleotid-binding domain and Leucine-rich-repeat containing Proteins
NF-KB	Nuclear Factor-KB
NOMID	Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End products
SAA	Serum Amyloid A
SJIA	systemischer Verlaufsform einer juvenile idiopathischen Arthritis
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNFR	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A
TRAPS	TNF Rezeptor-assozierte periodische Syndrom

1 Einführung in die Thematik

1.1 Hereditäre periodische Fiebersyndrome und das Phänomen der Autoinflammation

Der Begriff der *periodischen Erkrankung* wurde erstmalig von Reimann Anfang der 1950-iger Jahre vorgeschlagen (1). Diese Definition umfasste zu Beginn eine heterogene Gruppe an Syndromen unklaren Ursprungs, die bei Personen ohne eine andere Grunderkrankung in periodischen Abständen zu wiederkehrenden gleichförmigen Symptomen führen. Anfang der 1960-iger Jahre wurde erneut von Reimann die Gruppe der *hereditären periodischen Fiebersyndrome* (HPF) postuliert (2), wobei zu dieser Zeit die überwiegende Zahl der Syndrome noch nicht als eigenständige Entitäten definiert war. Mittlerweile werden die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS), das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das TNF Rezeptor-assoziiertes Syndrom (TRAPS) und das Hyper-IgD Syndrom (HIDS) unter diesem Oberbegriff zusammengefasst (3).

Die Anwendung dieses Begriffs kann bei all diesen Erkrankungen jedoch irreführend sein, da die einzelnen Fieberschübe keiner strengen Periodizität folgen, sondern in scheinbar wahllosen Zeitabständen auftreten.

Zwischen den Jahren 1997 und 2002 wurden für die oben aufgeführten hereditären periodischen Fiebersyndrome krankheitsauslösende Mutationen identifiziert (4-10). Diese Erkenntnisse legten den Grundstein für die detaillierte Analyse der zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge. Hierbei zeigte sich, dass es bei diesen Erkrankung zu einer unkontrollierten überschießenden Antwort des angeborenen Immunsystems kommt, ohne dass dabei Mechanismen der erworbenen Immunantwort, wie die Bildung von Autoantikörper oder autoantigen-spezifischer T-Zellen, eine Rolle spielen. Daher wurde in Abgrenzung zu den Autoimmunerkrankungen der Begriff der *autoinflammatorischen Syndrome* geprägt (11). Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch, dass autoinflammatorische Phänomene auch bei polygenen autoimmunologischen Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Crohn, der Gicht oder der Psoriasis auftreten können (3;12). Somit repräsentieren die seltenen hier vorgestellten monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen das eine Ende eines Kontinuums der immunologischen Erkrankungen bei denen autoimmunologische und autoinflammatorische Phänomene in unterschiedlichem Maße an der pathophysiologischen Ausprägung beteiligt sind. Am anderen Ende dieses Kontinuums stehen die seltenen monogenetischen

autoimmunologischen Erkrankungen, wie z.B. das *Autoimmun LymphoProliferative Syndrom* (ALPS) und das *Immundysfunktion- Polyendokrinopathie- und Enteropathie-verursachendes X-gekoppeltes* (IPEX) Syndrom.

1.2 Klinisches Bild, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie autoinflammatorischer Erkrankungen

1.2.1 Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Unter dem Akronym CAPS werden folgende 3 autosomal-dominant vererbte Erkrankungen zusammengefasst, welche ursprünglich als getrennte Entitäten beschrieben wurden: das *Familiäre Cold-induced Autoinflammatory Syndrome* (FCAS; OMIM 120100), das *Muckle-Wells-Syndrom* (MWS; OMIM 191900) und das *Chronic Infantile Neurological and Articular Syndrome / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (CINCA/NOMID; OMIM 607115). Da allen drei Syndrome Mutationen im *CIAS1*-Gen (weitere Bezeichnungen: *PYPAF1*, *NALP3*; *cryopyrin*) zugrunde liegen (10;13;14) und darüber hinaus Übergangsformen zwischen diesen Entitäten existieren, wurde postuliert, dass diese Erkrankungen unterschiedlich ausgeprägte klinische Schweregrade einer gemeinsamen pathophysiologischen Veränderung darstellen.

Klinisches Bild

Das FCAS ist durch kälte-induzierte schmerzhafte urtikarielle Läsionen verbunden mit arthralgiformen Beschwerden, Fieberschüben mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und einer Konjunktivitis geprägt. Die typische Dauer der Attacken beträgt ein Tag. Die Ausbildung einer Amyloidose ist eine seltene Komplikation der Erkrankung (4). Es stellt somit die mildeste Verlaufsform der CAPS dar.

Das MWS ist durch einen urtikariellen Hautausschlag, arthralgiforme Schmerzen, körperliche Abgeschlagenheit sowie einen progredienten Hörverlust gekennzeichnet (15). Die assoziierten Fieberschübe sind in der Regel milde und nicht bei allen Patienten ausgeprägt. Die Ausbildung einer Amyloidose ist eine gefürchtete Komplikation.

Die schwerste Verlaufsform der CAPS stellt das CINCA/NOMID-Syndrom dar. Diese ist durch eine chronische multisystemische Entzündung charakterisiert, die sich in

der Trias eines neonatal auftretenden Hautausschlages, einer neurologischen Symptomatik (sterile Meningitis, erhöhter Liquordruck, Hirnatrophien, Pseudotumor cerebri) sowie einer Arthropathie (Arthritis, z.T. groteske Ossifikationen) äußert. Darüber hinaus kann es zu einem progredienter Sehverlust als Folge einer Optikusatrophie oder chronischen Uveitis kommen (16;17). Das Auftreten einer Amyloidose ist häufig.

Pathophysiologie

Alle 3 Erkrankungen sind durch Mutationen im *CIAS1*-Gen ausgelöst (10;14;18). Das Genprodukt – Cryopyrin - wird zur Familie der *Nucleotid-binding domain and Leucine-Rich-repeat containing* Proteinen gezählt (NLR) (19). Da diese Moleküle in der Folge eines metabolischen Stresses oder aktiviert durch mikrobielle Bestandteile immunologische Abläufe aktivieren, werden sie als intrazelluläre Äquivalente der Toll-like Rezeptoren gedeutet (20). Intrazellulär gelegen kann Cryopyrin sowohl durch von extern kommende *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP's), wie bakterielle Muramyldipeptide oder bakterielle und virale RNA (21-23), wie auch durch intern entstandene Gefahrensignale - den *Danger-Associated Molecular Patterns* (DAMP's) - wie ATP, erniedrigte intrazelluläre Kaliumspiegel und Uratkristalle (24-26), aktiviert werden. Eine solche Aktivierung ermöglicht die Interaktion mit verschiedenen Proteinen, unter anderem mit *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase recruitment domain* (ASC) und dem Protein *CARDINAL*. Am Endpunkt dieser als Inflammasomsreaktion bezeichneten Protein-Protein-Interaktion steht die Konversion der Procaspase-1 in die aktive Form (27). Diese vermag nun pro-IL-1 β und pro-IL-18 in die aktiven Zytokinformen umzuwandeln.

Liegen Mutationen im *CIAS1*-Gen vor, kommt es zu einer spontanen, DAMP- und PAMP-unabhängigen Sekretion von IL-1 β (28;29), somit führen die krankheitsauslösenden Mutationen zu einem „*gain-of-function*“. Wenige Patienten mit klinisch klar diagnostiziertem FCAS und MWS, aber 40% mit CINCA/NOMID weisen keine Mutation im *CIAS1*-Gen auf. Dies weist auf weitere Gendefekte oder Veränderungen regulatorischer Elemente hin. Darüber hinaus besteht keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation, ein weiteres Indiz für den Einfluss weiterer genetischer Veränderungen und/oder von Umweltbedingungen auf die phänotypische Ausprägung der Erkrankungen (14;30).

Diagnostik

Die Diagnose der CAPS wird durch das klinische Bild gestellt. Bei FCAS und MWS kann die Diagnose durch einen Mutationsnachweis im CIAS1-Gen bestätigt werden; bei NOMID/CINCA ist dagegen zu berücksichtigen, dass knapp die Hälfte der Patienten mit klinisch eindeutig zuzuordnendem Erkrankungsbild keine Mutationen im CIAS1-Gen gefunden werden (10;31).

Therapie

Die Behandlung der CAPS ist schwierig, da die Erkrankungen die Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert und die Patienten an einer hohen Morbidität und Mortalität leiden. Insbesondere kann die anhaltende subklinische Inflammation zu Amyloidablagerungen mit konsekutivem Verlust von Organfunktionen führen. Gängige immunsuppressive Medikamente führen nicht zu einer anhaltenden Besserung der Symptomatik und Kontrolle der Inflammationsreaktion.

Eine ganz entscheidende Verbesserung der therapeutischen Optionen erbrachte die Einführung einer gegen das Zytokin IL-1 β gerichteten Therapie. So wurde bei Patienten mit MWS und FCAS eine rasche und anhaltende Verbesserung der Symptomatik nach Einführung einer Therapie mit dem rekombinat hergestellten IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra beobachtet (32-38). Goldbach-Mansky et al. konnten bei 18 Patienten mit CINCA/NOMID zeigen, dass die Applikation von Anakinra zu einer anhaltenden Normalisierung der Inflamationsparameter und zu einer signifikanten Verbesserung vieler klinischer Parametern (z.B. Schwerhörigkeit, zerebrale Entzündung, intrakranieller Druck) führte (39). Aktuelle Studien wiesen bei Patienten mit FCAS und MWS die Wirksamkeit neuer gegen IL-1 β -gerichteter Therapeutika, welche eine deutlich längere Halbwertszeit als Anakinra aufweisen (IL-1 Trap und Cankinumab) nach (40;41).

1.2.2 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das autosomal rezessiv vererbte FMF (OMIM 249100) ist mit Abstand die häufigste autoinflammatorische Erkrankung. Die Erkrankung wurde erstmalig 1945 von Siegal an 10 Patienten als eine eigenständige nosologische Entität beschrieben und anfänglich als *benigne paroxysmale Peritonitis*, *periodische Peritonitis* bzw. *rekurrierende Polyserositis* bezeichnet (42). Während die Prävalenz der Erkrankung in Israel bei 1 : 500 liegt, wird sie bei der jüdisch-stämmigen Bevölkerung Nordafrikas auf unter 1 : 250 geschätzt. In der türkischen Gesamtbevölkerung ist etwa jeder

fünfhundertste bis tausendste klinisch an FMF erkrankt (43). Aufgrund der Migrationsbewegungen der letzten Jahrzehnte ist davon auszugehen, dass in Deutschland alleine 5.000 – 10.500 türkisch-stämmige Patienten an FMF erkrankt sind.

Klinisches Bild

Das FMF ist durch akut auftretende Fieberschübe mit einer Dauer von 12 – 72 Stunden verbunden mit schmerzhaften Krise an einer oder mehreren Lokalisationen (Abdomen, Brust, Gelenke, Haut, Skrotum) und einem erheblichem Krankheitsgefühl charakterisiert (44). Bei 90% der Patienten beginnt die Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr. Abdominelle Schmerzen treten bei 90% der Patienten auf und werden durch eine Peritonitis ausgelöst (45). Die akute Arthritis ist die zweithäufigste Manifestation einer FMF-Attacke und wird bei 75% der Patienten beobachtet (46). Meist sind die großen Gelenke der unteren Extremitäten betroffen; in der Mehrzahl der Fälle klingt diese Symptomatik rasch ab. In 5% der Patienten kann die Arthritis, insbesondere bei Befall der Knie- und Hüftgelenke, allerdings auch über Wochen anhalten. Sehr selten entstehen bleibende Schäden im Bereich der Hüfte. Eine meist einseitige Pleuritis mit atemabhängigem Thoraxschmerzen und flacher Atmung tritt bei etwa 40% der Patienten auf (45). Die chronische Entzündung kann zu einer Pleuraschwartenbildung führen. Seltener Manifestationen stellen ein Pseudoerysipiel, eine akute Entzündung der Tunica vaginalis testis, (febrile protrahierte) Myalgien und sterile rezidivierende Meningitiden (Mollaret Meningitis) dar (47-51).

Der chronische subklinische Entzündungsprozess kann zu Ablagerungen des Amyloid-A-Proteins. In der Regel sind primär die Nieren betroffen (52). Im weiteren Verlauf kann es jedoch prinzipiell in allen extrazerebralen Organen zu Ablagerungen und dem damit verbundenen Organverlust kommen. Vor Einführung des Colchizins kam es bei bis 75% aller Patienten mit FMF zur Ausbildung einer Amyloidose (44;53). Aktuell leiden 11.4% aller Patienten mit FMF an dieser Komplikation (43). Die Amyloidose ist eine Erkrankung, die häufig Patienten im Kindesalter betrifft (54;55). In einer großen Kohorte waren 90% aller Patienten, die an Amyloidose verstarben, unter 40 Jahre (56).

Die Prävalenz der Amyloidose schwankt erheblich zwischen einzelnen Ethnitäten und scheint darüberhinaus durch Umweltfaktoren mit beeinflusst zu sein (43;56;57).

Pathophysiologie

FMF wird durch Mutationen im **Mediterranean Fever-Gen** (*MEFV*) verursacht (6;9). Dieses Gen wird vorwiegend in Granulozyten und aktivierten Makrophagen exprimiert (58). Das Genprodukt – Pysin – ist Bestandteil der Inflammasomsreaktion. Die meisten humanen Mutationen liegen in der B30.2 Domäne des Pysin-Proteins. Es wurde gezeigt, dass diese Domäne direkt mit Caspase-1, Pro-IL-1 β und dem Cryopyrin interagieren kann (59;60). Eine solche Interaktion führt zu einer Inhibition der Inflammasoms-Reaktion.

Diese pathophysiologische Vorstellung wird durch Arbeiten an Mäusen, welche eine trunktierte Form des *MEFV* exprimieren, gestützt (61). Makrophagen dieser Mäuse produzieren nach Stimulation mit bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) deutlich mehr IL-1 β als die Kontrolltiere. Dies ist durch eine vermehrte Caspase-1-Aktivität hervorgerufen. Dies legt die Vermutung nahe, dass das intakte Pysin der Kontrolltiere zu einer Suppression der Caspase-1-Aktivität und damit zu einer Kontrolle der IL-1 β -Produktion führt. Diese These wurde bestätigt, indem einer Makrophagenzelllinie intaktes *MEFV* transfiziert wurde – diese Zellen verloren die Fähigkeit nach LPS-Stimulation IL-1 β zu produzieren (61).

Diagnostik

Die klinischen *Tel-Hashomer Kriterien* (62) wurden für Erwachsene und eine Populationen mit einer hohen FMF-Prävalenz entwickelt. Die Sensitivität der Kriterien liegt in der israelischen Bevölkerung bei > 95%, die Spezifität bei > 97%. Aktuell wurden Diagnosekriterien für das Kindesalter publiziert. In der türkischen Population lag deren Sensitivität bei 87% und Spezifität bei 95% (63). Die klinische Diagnose eines FMF kann durch den Nachweis homozygoter oder kombiniert heterozygoter Mutationen des *MEFV*-Genes gestützt werden (6;9). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass nicht bei allen klinisch klar definierten Fälle mit FMF zwei Mutationen im *MEFV*-Gen nachgewiesen werden können (64). Damit erlaubt der ausgebliebene Nachweis einer Homozygotie bzw. kombinierten Heterozygotie keinen Ausschluß eines FMF. Auf der anderen Seite stellen Fälle mit genetisch gesichertem FMF ohne eine entsprechende klinische Präsentation eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Diese Patienten müssen sorgfältig auf Vorliegen klinischer Symptome und insbesondere Zeichen einer Amyloidose untersucht werden (Phänotyp II FMF) (65), um gegebenenfalls rechtzeitig eine Therapie einzuleiten.

Therapie

Die ersten Beschreibungen einer prophylaktischen Colchizingabe zur Kontrolle der Attacken bei FMF stammen aus dem Jahr 1972 (66). Nachfolgend wurde in drei unabhängigen kontrollierten Studien die Wirksamkeit der prophylaktischen Colchizingabe bei erwachsenen Patienten mit FMF demonstriert (67-69). In einer sich daran anschließenden großen Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren wurde darüber hinaus der protektive Effekt einer kontinuierlichen Colchizinapplikation auf die Ausbildung einer Amyloidose eindrucksvoll dargestellt (70). Unter einer adäquat dosierten Colchizinprophylaxe kommt es bei etwa 2/3 der Patienten zu einem völligen Sistieren der Symptomatik, bei etwa 1/3 der Patienten sind die Symptome deutlich abgeschwächt (70;71). Bei 2-3 % der Patienten wird keine Verbesserung der klinischen Symptomatik beobachtet; trotzdem ist auch bei diesen Patienten das Risiko eine Amyloidose zu entwickeln deutlich vermindert.

Viele Medikamente wurden bei Patienten mit Colchizin-resistenten Verläufen eingesetzt. In Fallberichten und kleinen Serien wurde über eine Wirkung von Thalidomid (72;73), Interferon- α (74), Infliximab (75-77) und Etanercept (78;79) berichtet. Zunehmend werden nun Fallberichte einer guten Wirkung des IL-1 Rezeptorantagonisten Anakinra bei diesen Patienten beschrieben (59;80-85).

1.2.3 TNF Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Das autosomal-dominant vererbte TNF Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS, OMIM 142680) ist eine seltene Erkrankung und wurde früher als *familiäres irisches Fieber (Hiberian fever)*, *FMF-ähnliches Syndrom mit Amyloidose* bzw. *benignes autosomal dominantes familiäres periodisches Syndrom* bezeichnet (11).

Klinisches Bild

Im Mittel treten die ersten Symptome im 3. Lebensjahr auf, erste Symptome können jedoch bereits während der Neonatalzeit beobachtet werden (86). Allerdings werden auch manche Patienten erst im Erwachsenenalter symptomatisch (87). Die Art, Häufigkeit und Dauer der Attacken ist bei den einzelnen Patienten extrem variabel. Die Dauer der Attacken wird im Durchschnitt mit etwa 2 - 3 Wochen angegeben, wobei die schmerzhaften Episoden nach wenigen Tagen ihr Maximum erreicht haben und langsam abflachen. Fieber tritt meist über einen Zeitraum von wenigen Tagen

auf. Krampfartige, wandernde myalgieforme Schmerzen, welche von einem großfleckigem Exanthem begleitet werden (88), treten bei fast allen Patienten mit TRAPS auf. Meist kommt es lokal zu Zeichen einer Inflammation, wie Überwärmung und Verhärtung. Bei entzündlichen Veränderungen im Bereich der Gelenke kann es zu einer begleitenden Synovialitis kommen. Abdominelle Beschwerden sind ein weiteres häufiges Symptom bei TRAPS und werden meist durch entzündliche peritoneale Infiltrate hervorgerufen. Bei über 75% der Patienten kommt es im Verlauf zu einer uni- bzw. bilateralen Augenbeteiligung mit Konjunktividen sowie periorbitalen Ödemen und Schmerzen. Brustschmerzen aufgrund der Beteiligung der Thoraxmuskulatur bzw. der Pleura werden bei etwa 50% der Patienten beobachtet. Eine schmerzhaftige Hodenbeteiligung sowie eine generalisierte Lymphadenopathie können auftreten. Das Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung als weiteres Symptom des TRAPS wird diskutiert. Eine Amyloidose tritt bei etwa 25% der Patienten auf (87).

Pathophysiologie

Nach Anbinden des Liganden an den TNF-Rezeptoren (TNFR) schneidet der *AminopeptidaseRegulator des TNFR1 Sheddings (ARTS-1)* zwischen den Aminosäuren an Position 201 und 202 den extrazellulären Anteil des Rezeptors ab (89). Dieser Prozess bewirkt, dass die Zelle nicht weiter über TNF stimuliert werden kann und der nun lösliche Rezeptoranteil freies TNF bindet. Tatsächlich wurde bei Patienten mit TRAPS für bestimmte Mutationen ein Defekt in diesem negativ regulatorischen Vorgang beobachtet („Shedding-Defekt“). Aus diesen Beobachtungen liess sich folgern, dass es bei Patienten mit TRAPS zu einer überschießenden, unkontrollierten autoinflammatorischen Wirkung des TNF kommt (11).

In weiteren Arbeiten an gentransfizierten Zellen sowie Zellen von TRAPS Patienten konnte ein defizitäres Abschneiden des Rezeptors nicht konsistent nachgewiesen werden (90-92). Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass TRAPS-Mutationen zu einer defizitären Oberflächenexpression des TNF1-Rezeptors und einer verminderte Ligandenbindung (93-96) sowie einem Verbleiben der Rezeptoren im Zytoplasma führen (97). Zudem wurde die Anreicherung von Rezeptor-Aggregaten im endoplasmatischen Retikulum beobachtet (95). Derartige Ansammlungen fehlgefalteter Proteine führt zu immunologischen Reaktionen mit einer vermehrten Expression des **Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktors** (GM-

CSF) und der Chemokinen CCL5 und CCL2 (98). Interessanterweise zeigte diese Arbeit keine Aufregulierung von IL-1 β . Dies steht in gewissem Widerspruch zu der beschriebenen Wirksamkeit einer gegen dieses Zytokin gerichteten Therapie.

Diagnostik

TRAPS ist durch das Vorliegen von Mutationen im *TNFRSF1A*-Gen definiert und kann somit durch eine molekulargenetische Diagnostik diagnostiziert werden (11). Die Abgrenzung *TRAPS-ähnlicher* Krankheitsbilder kann jedoch Schwierigkeiten bereiten (90).

Therapie

Glukokortikoide können den Verlauf einer Attacke lindern, führen aber nicht zur Reduktion der Anfallsfrequenz. Auch nicht-steroidale Antirheumatika stellen nur eine symptomatische Therapieoption dar (87).

Wie mehrere Beobachtungsstudien mit kleinen Fallzahlen berichten, führt eine kontinuierlich durchgeführte gegen TNF- α gerichtete Therapie bei etwa 2/3 der behandelten Patienten zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik bzw. einem signifikant geringeren Einsatz von Glukokortikoiden; eine signifikante Kontrolle der inflammatorischen Aktivität wird aber nur bei einem Teil der Patienten erreicht (87;99). Es existieren Einzelfallberichte über eine verbesserte bzw. stabile Nierenfunktion bei sekundärer Amyloidose durch den Einsatz von Etanercept (100;101). Erste Berichte über den erfolgreichen Einsatz einer gegen IL-1 β gerichteten Therapie liegen vor (102;103).

1.2.4 Hyper-IgD Syndrom (HIDS)

Das Hyper-IgD Syndrom (HIDS, OMIM 260920) wurde erstmalig 1984 bei 6 niederländischen Patienten als eigenständige Entität beschrieben (104) und wurde ursprünglich auch als *Hyperimmunoglobulinaemie D und periodisches Fiebersyndrom* bzw. *holländisches periodisches Fieber* bezeichnet.

Klinisches Bild

Die Symptome beginnen im Mittel im frühen Kindesalter (6. Lebensmonat); Fälle einer sehr frühen Manifestation (erste Lebenswoche) sind beschrieben (105). Viele Patienten erleben unspezifische Prodromi eines febrilen Schubes wie Hals- oder

Rückenschmerzen, Rhinitis, Müdigkeit, Schwindels oder Kopfschmerzen. Der kurz darauffolgende Beginn einer febrilen Attacke ist durch einen raschen Anstieg der Körpertemperatur auf $> 40^{\circ}\text{C}$ geprägt. Das Fieber sinkt i. d. R. langsam über einen Zeitraum von 3 – 7 Tage ab. Meist treten die Schübe alle ein bis zwei Monate auf und nehmen im Erwachsenenalter an Häufigkeit ab. Als Auslöser der Attacken sind Impfungen, virale Infektionen, kleine Operationen oder emotionaler Stress zu eruieren. In den meisten Fällen treten die Schübe jedoch unerwartet auf. Bei 80-90% der Patienten kommt es während der Fieberschübe zu einer zervikalen Lymphadenopathie, abdominellen Schmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen sowie Arthralgien. Bei ca. der Hälfte der Patienten werden Exantheme - meist mit einer makulo-papulösen Morphe -, Kopfschmerzen, Arthritiden und orale Aphthen beobachtet. In 3% der Patienten führt die chronische Inflammationsreaktion zur Ausbildung einer Amyloidose (105).

Pathophysiologie

Mit Hilfe unterschiedlicher Herangehensweisen zeigten 1999 zwei unabhängige Arbeitsgruppen, dass autosomal-rezessive Mutationen der *Mevalonatkinase* (*MVK*) für die Symptomatik bei HIDS verantwortlich sind (7;8). Die MVK ist ein Enzym des Isoprenoidstoffwechsels, welcher für die Synthese von Cholesterin, Sexualhormonen, Lipoproteinen und nicht-steroidale Isoprenoiden, die eine wichtige Funktion in der posttranslationalen Modifikation von Proteinen spielen, verantwortlich ist (106). Die beschriebenen Mutationen führen zu einer verminderten Residualaktivität der zellulären Mevalonatkinase von 1,8 – 28%. Im Gegensatz zu Patienten mit einer Mevalonatazidurie sind die Werte der Mevalonsäureexkretion im Urin beim HIDS nur während der Attacken mäßig erhöht (4 – 28 mmol/mol Krea). Hinweis auf eine Verbindung zwischen dem Isoprenoidstoffwechsel und einer inflammatorischen Reaktion erbrachten Arbeiten, die zeigten, dass ein Mangel des Isoprenoid Geranylgeranyl zu einer vermehrten IL-1 β -Produktion humaner mononukleärer Zellen führt (107-109).

Diagnostik

Die Diagnose beruht auf dem klinischen Verlauf und kann durch eine molekulargenetische Analyse der *MVK* untermauert werden. Nur drei Mutationen (H20P, I268T und S272F) wurden bisher sowohl bei Patienten mit HIDS als auch bei Patienten, die an einer Mevalonatazidurie erkrankt sind, gefunden. Allerdings sind klinische Übergangsformen zwischen den beiden Entitäten beschrieben worden, so

dass die molekulargenetische Analyse keine endgültige Differenzierung erlaubt (110). Das namensgebend Immunglobulin D (IgD) ist zum einen bei ca. 20% der Patienten nicht erhöht (105) und wird zum anderen auch bei weiteren autoinflammatorischen Erkrankungen erhöht gemessen (111;112). Somit stellt dieser Marker zwar kein absolutes Diagnosekriterium stellt, er ist aber weiterhin ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnosekriterien (105).

Therapie

Hochdosierte Steroide zu Beginn einer Attacke führen bei über der Hälfte der Patienten zu einer guten bzw. partiellen Besserung der Symptomatik. 80% aller Patienten, die entweder mit Etanercept oder Anakinra behandelt wurden, wiesen zumindest eine Symptomverbesserung auf (113-115). Aufgrund der geringen Fallzahl konnte die Überlegenheit eines der beiden Präparate bisher allerdings nicht ermittelt werden. Andere immunsuppressive Therapieformen sowie der Einsatz von Statinen erwiesen sich als weitgehend wirkungslos (105).

2 Zusammenfassung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

2.1 Umwelteinflüsse prägen den Phänotypen des familiären Mittelmeerfiebers

P1 Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:246–248

Das rezessiv vererbte familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist durch Mutationen im *MEFV*-Gen bedingt. Viele Studien konnten eine schwere Verlaufsformen (frühe Manifestation, hoher Colchizinbedarf, häufige Ausbildung einer Amyloidose) mit Mutationen an Position 694 korrelieren (62;116-123). Es ist jedoch seit langem bekannt, dass Umwelteinflüsse ebenfalls den Verlauf des FMF beeinflussen. So entwickeln armenische Patienten mit FMF, die in den USA leben, wesentlich seltener eine Amyloidose als armenische Patienten, die in ihrem Heimatland verweilen (57). Eine aktuelle große Studie belegt, dass das momentane Aufenthaltsland einen größeren Risikofaktor für die Ausbildung einer Amyloidose darstellt als die zugrundeliegende Mutation (124).

In der vorgestellte Studie vergleichen wir den Schweregrad des FMF bei türkischen Kinder und Jugendlichen, die in Ankara bzw. in Deutschland leben. Auch mit diesem Ansatz zeigt sich, dass die Erkrankung – unabhängig von dem Vorliegen einer Amyloidose – bei Patienten mit demselben genetischen Hintergrund in der Türkei einen schwereren Verlauf nimmt als in Deutschland.

2.2 Phänotypische Ausprägungen des TNF Rezeptor-assoziierten Syndroms (TRAPS)

P2 Kallinich T, Briese S, Roesler J, Rudolph B, Sarioglu N, Blankenstein O, Keitzer R, Querfeld U, Haffner D. Two familial cases with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome caused by a non-cysteine mutation (T50M) in the TNFRSF1A gene associated with severe multisystemic amyloidosis. *J Rheumatol.* 2004;31:2519-22

P3 Kallinich T, Haffner D, Rudolph B, Schindler R, Canaan-Kühl S, Keitzer R, Burmester GR, Roesen-Wolff A, Roesler J. „Periodic fever“ without fever: two cases of non-febrile TRAPS with mutations in the TNFRSF1A gene presenting with episodes of inflammation or monosymptomatic amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:958-60

Die schwerste Komplikation des TNF Rezeptor-assoziiertes Syndrom (TRAPS) stellt die Ausbildung einer Amyloidose dar. Diese kann zum Funktionsverlust einzelner Organe führen und wesentlich zur Mortalität beitragen. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschrieben bisher, dass diese Komplikation insbesondere bei Cystein-betreffenden Mutationen auftreten (87).

Wir beschreiben hier schwerste Verlaufsformen von Multiorganamyloidosen bei denen Mutationen vorliegen, die kein Cystein betreffen [P2].

Die Namensgebung der hereditären periodischen Fiebersyndrome, die klinischen Beschreibungen und die Diagnosekriterien (87) implizieren das obligate Vorliegen febriler Attacken bei TRAPS. In der zweiten Arbeiten beschreiben wir Verläufe von TRAPS ohne Vorhandensein von Fieber. In einen Fall fiel als erstes Symptom eine große Proteinurie auf [P3].

2.3 Die benigne Hyperthermie als Differentialdiagnose zum (periodischen) Fieber des Kindesalters

P4 Kallinich T, Keitzer R, Puskaß E, Boldt F. Exercise-induced hyperthermia in childhood: a case report and pilot study. *Acta Paediatrica*, 2009, accepted

Fieber ist durch eine unphysiologische Erhöhung der Körperkerntemperatur, ausgelöst durch Infektionen oder andere pathologische Prozesse, charakterisiert. Endogene Pyrogen, wie IL-1 β , IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor- α führen hierbei im Bereich des Hypothalamus zur Veränderung der Körpersolltemperatur (126). Durch Änderung der Temperaturregulationsmechanismen steigt in der Folge dessen die Körperkerntemperatur an.

Im Gegensatz hierzu kommt es bei der benignen Hyperthermie zu keiner Verstellung der Körpersolltemperatur (127). Vielmehr vermögen die Mechanismen der Thermoregulation bei exogen zugeführter Hitze oder endogener Hitzeproduktion die Körpertemperatur zeitweilig nicht im üblichen Rahmen zu regulieren. Nach Ende der Hitzeexposition oder –produktion kommt es charakteristischerweise zu einer raschen Normalisierung der Körperkerntemperatur.

Dieses Phänomen ist insbesondere bei adulten Marathonläufern beschrieben (128). Studien zur anstrengungs-induzierten benignen Hyperthermie im Kindesalter fehlen, nur selten ist diese in differentialdiagnostischen Erwägungen zu Fieber unklarer Genese (FUO) aufgeführt.

Wir beschrieben hier ein Fall einer benignen Hyperthermie und weisen in der Pilotstudie nach, dass dieses Phänomen bei bewegungsarmen Kindern häufig auftritt [P4]. Offensichtlich scheint die Art der Temperaturmessung (rektal vs. tympanal) einen entscheidenden Einfluss auf die Erkennung einer benignen Hyperthermie zu haben.

2.4 Die Rolle von S100A12 bei der Diagnosestellung und dem Inflammationsmonitoring bei familiärem Mittelmeerfieber

P5 Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Frühwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Foell D. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 2008;58:3924-31

P6 Kallinich T, Wittkowski W, Keitzer, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*, submitted

S100A12 ist ein Mitglied der **D**amage-**A**ssociated **M**olecular **P**attern Proteine (DAMP's). Diese Moleküle werden von aktivierten oder nekrotischen Zellen sezerniert und rekrutieren über eine proinflammatorische Reaktion Immunzellen in das geschädigte Gewebe. S100A12 wird ausschließlich von aktivierten Granulozyten sezerniert (Vogl, 1999) und entfaltet seine inflammatorische Wirkung durch Bindung an den Multiligand **R**eceptor for **A**dvanced **G**lycation end **P**roducts (RAGE) (129).

Das Vorliegen von Fieber unklarer Genese (**F**ever of **U**nknown **O**igin (FUO)) stellt regelmäßig eine differentialdiagnostische Herausforderung dar (130). Leitlinien zum Vorgehen bei FUO existieren und umfassen eine lange Liste an Differentialdiagnose und möglichen diagnostischen Schritten (131).

Mit Hilfe der ersten hier vorgestellten Studie [P5] sollte die Wertigkeit der Serumkonzentrationen von S100A12-Moleküle als mögliches diagnostisches Instrument bei der Abklärung von FUO ermittelt werden. Hierzu wurden die Konzentrationen des Moleküls bei Patienten mit systemischer Verlaufsform einer juvenile idiopathischen Arthritis (sJIA), Infektionskrankheit, Leukämien und autoinflammatorischen Erkrankungen verglichen. Eine extreme Überexpression von S100A12 fand sich lediglich bei Patienten mit sJIA und FMF, so dass dieses Molekül bei der Diagnostik dieser beiden Erkrankungen und bei der Abgrenzung zu anderen Ursache von FUO eine wesentliche Rolle spielen kann.

Vorangegangene Studien wiesen bei unterschiedlichen inflammatorischen Erkrankungen eine sehr gute Korrelation der Krankheitsaktivität mit der Serumkonzentration von S100A12 auf (132).

Mit Hilfe der zweiten hier vorgestellten Studie [P6] sollte der Stellenwert des S100A12 Moleküls bei der Überwachung der Inflammation bei Patienten mit FMF analysiert werden. Hierzu wurden die S100A12-Serumkonzentrationen bei 52 Kindern und Jugendlichen mit FMF prospektiv über einen Zeitraum von 18 Monaten gemessen und mit klassischen Entzündungsmarkern verglichen. Hierbei zeigte sich, dass dieses Molekül auch bei FMF gut geeignet ist Inflammation zu erfassen. Möglicherweise lässt sich mit Hilfe des S100A12 der Grad der subklinischen Inflammation sogar sensitiver detektieren als mit Hilfe der bisher eingesetzten Marker.

2.5 Evidenz-basierte Therapieempfehlungen bei familiärem Mittelmeerfieber

P7 Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007 Feb;119:e474-83

Ziel dieser Arbeit war es in einer interdisziplinären, internationalen Zusammenarbeit aufgrund der bestehenden Datenlage evidenz-basierte Leitlinien für den Einsatz des Colchizins bei Kinder und Jugendlichen mit FMF zu entwickeln [P7].

Bei familiärem Mittelmeerfieber stellt die kontinuierliche Einnahme von Colchizin die etablierte Standardtherapie für die Prophylaxe der Attacken (67-69) und der Ausbildung einer Amyloidose (133) dar. Dennoch existierten in Bezug auf viele Punkte, wie z.B. die Dosierung, den Beginn der Behandlung, den Umgang mit Nebenwirkungen und Intoxikationen oder den Einsatz bei Co-Morbidität, Gravidität und während der Stillzeit, keine standardisierten Therapieempfehlungen.

2.6 Therapieoption bei CINCA/NOMID

P8 Kallinich T, Hoffman HM, Roth J, Keitzer R. The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide. *Scand J Rheumatol* 2004;33:1-4

Das CINCA/NOMID-Syndrom stellt die schwerste Verfallsform der CAPS dar und ist durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Vor der Etablierung einer gegen IL-1 β gerichteten Therapie im Jahre 2006 (39) waren die therapeutischen Maßnahmen sehr limitiert. Eine gewisse Symptomerleichterung kann durch den Einsatz von Glukokortikoiden erzielt werden (134), allerdings birgt deren langandauernder Einsatz ein erhebliches Risiko der unerwünschten Arzneimittelwirkung. Basismedikamente wie Azathioprin oder Methotrexat, zytotoxische Medikamente wie Cyclophosphamid und intravenöse Immunglobuline können in den seltensten Fällen den Krankheitsprozess beeinflussen (135).

Wir beschreiben in dieser Publikation erstmalig die Wirksamkeit von Thalidomid bei der Behandlung des CINCA/NOMID-Syndroms [P8].

3 Diskussion

3.1 Einflüsse auf das klinische Bild der autoinflammatorischen Syndrome

Nach der Aufklärung der zugrunde liegenden molekulargenetischen Defekte, wurden für alle autoinflammatorischen Erkrankungen große Anstrengungen unternommen genetische Varianten einzelnen klinischen Ausprägungen zuzuordnen. Der Einfluss von Umweltfaktoren auf das klinische Erscheinungsbild wurde bisher nur bei FMF untersucht.

Bei CAPS liegen die Mutationen ganz vorwiegend in Exon 3 des *CIAS1*-Genes und betreffen hierbei die sog. NACHT-Domäne (Akronym für 4 Proteine: **NAIP** [neuronal apoptosis inhibitor protein], **CIITA** [class II major histocompatibility complex transcription activator], **HET-E** [incompatibility locus protein from *Podospra anserina*] und **TP1** [telomerase-associated protein 1] (31;136;137). Es wird vermutet, dass diese Domäne das Protein Cryopyrin in einer inaktiven Konformation hält; Mutationen innerhalb der NACHT-Domäne können nun zu einer spontanen Oligomerisation mit folgender Aktivierung der Inflammasoms-Reaktion führen (138). Alle beschriebenen Mutationen sind *missense* Veränderungen; diese Beobachtung legt nahe, dass tunkierende Mutationen nicht mit dem Leben zu vereinbaren sind. Mutationen, die bei den einzelnen Entitäten (FCAS, MWS, NOMID/CINCA) gefunden wurden, weisen keine eindeutige lokale Häufung innerhalb des *CIAS1*-Genes auf. Zudem wurden bei unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen dieselben Mutationen beschrieben (z.B. V198M und R260W bei FCAS und MWS, D303N und T348M bei MWS und NOMID/CINCA) (30;31;139). Somit ist die Erstellung einer eindeutigen Phänotyp - Genotyp - Assoziation z.Zt. nicht möglich. Zusammen mit der Beobachtung, dass manche Patienten mit NOMID/CINCA keine Mutationen im *CIAS1* aufweisen, deuten diese Beobachtungen dagegen daraufhin, dass weitere genetische Veränderungen für die phänotypische Ausprägung der einzelnen Syndrome verantwortlich sind.

Bei FMF finden sich die meisten Mutationen innerhalb von Exon 2 und 10 des *MEFV*-Genes. In vielen Studien konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Mutationen an Position 694 mit einem schweren Verlauf der Erkrankung, dem frühen Einsatz von Colchizin und einem hohen Risiko einer Amyloidose assoziiert sind (6;116;117;119-123;140;141). Wir konnten in unserer Arbeit [P6] ebenso zeigen, dass bei Patienten mit medikamentös nur unzureichend therapierbarem FMF gehäuft homozygote

Mutationen an Position 694 zu finden sind. Tatsächlich scheint diese Position eine ganz entscheidende Rolle bei der Interaktion des Pyrin-Proteins mit der Caspase-1 zu spielen (59). Dennoch wurden auch andere Mutationen mit dem Auftreten einer Amyloidose assoziiert (52;142;143). Als weitere genetischer Risikofaktor für die Ausbildung einer Amyloidose wurden zudem Polymorphismen innerhalb des SAA-Genes (SAA1a/a Genotyp) identifiziert (123;144-147).

Hinweise für weitere genetische und/oder umweltbedingte Einflüsse kamen von einer Studie, die an eindeutig erkrankten Patienten aus Karabach durchgeführt wurde. Hier zeigte sich, dass bei 26% der Patienten nur eine oder keine Mutation innerhalb des *MEFV*-Genes vorliegt (64). Das Vorliegen solcher modifizierenden Einflüsse wird klar durch eine Studie aus Israel unterstützt: in bestimmten Ethnizitäten kommt es bei der Mehrzahl der Personen mit zwei Mutationen im *MEFV*-Gen nicht zur Ausprägung der typischen klinischen Manifestation (Phänotyp III FMF) (148).

Der Einfluss der Lebensumstände auf die Ausbildung einer Amyloidose wurde in zwei Studien analysiert: obwohl diese Komplikation in Armenien häufig beobachtet wird, kam es bei 100 armenischen Patienten, die im Großraum Los Angeles leben, nicht zum Auftreten einer Amyloidose (57). Dass das Land des Aufenthaltes wesentlicher zur Ausbildung einer renalen Amyloidablagerung beiträgt als die zugrundeliegende genetische Veränderung wurde in einer großen aktuellen multizentrischen Studie bestätigt (43).

Wir verglichen in der hier vorgelegten Studie den Schweregrad des FMF bei türkischen Kinder und Jugendlichen, die in der Türkei bzw. Deutschland leben und konnten zeigen, dass die Krankheit in der Türkei wesentlich schwerer verläuft (149). Dies ist die erste Untersuchung, die zeigt dass das Aufenthaltsland den klinischen Schweregrad der Erkrankung unabhängig vom Vorliegen einer Amyloidose wesentlich beeinflusst. Als mögliche Gründe können eine unterschiedliche mikrobielle Exposition sowie Unterschiede in der Ernährungsweise oder der Wohnsituation diskutiert werden.

Bei TRAPS führen die meisten Mutationen innerhalb des *TNFRSF1A*-Genes zu einem Aminosäureaustausch im Bereich der extrazellulären Zystein-reichen Domänen (CDR) (5). Diese Domänen stabilisieren durch Disulfidbrücken die extrazelluläre Struktur des Proteins. Bestimmte Mutationen (R92Q, R92P und P46L) weisen eine verminderte Penetranz auf und führen zu einem heterogenen Krankheitsbild (87;90;150). In einer großen Kohorte wurden ein schweres Krankheitsbild sowie die Ausbildung einer Amyloidose mit Zystein-betreffenden

Mutationen beschrieben (87). Dies wird auf eine inadequate Interaktion der so destabilisierten Rezeptorketten mit nachfolgender Dysfunktion zurückgeführt. Mit den hier vorgestellten Patienten erweitern wir das phänotypische Spektrum bei zugrunde liegenden der T50M-Mutation und zeigen auf, dass es auch bei dieser nicht Zystein-betreffenden Mutation zu einer schwersten Multiorganamyloidose kommen kann. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen und regelmäßigen Untersuchung auf Zeichen einer Amyloidose unabhängig von den vorliegenden Genotypen. Ein aktueller Fallbericht beschreibt das Auftreten erster Symptome eines TRAPS bei einem 4 Tage alten Säugling. Der Nachweis der T50M Mutation unterstreicht, dass es bei dieser Mutationen nicht nur zu lebensbedrohlichen Komplikationen sondern auch zu einem ungewöhnlich frühen Krankheitsbeginn kommen kann (86).

Bei HIDS liegen insbesondere die beiden Mutationen V377I und I268T vor. Die weiteren für HIDS verantwortlichen Mutationen verteilen sich gleichmäßig über die *MVK*-kodierende Region. Eine aktuelle Analyse der größten HIDS-Kohorte erbrachte keine Assoziation zwischen dem zugrunde liegenden Gendefekt und dem klinischen Schweregrad der Erkrankung (105). Drei Mutationen (H20P, I268T und S272F) wurden bisher sowohl bei Patienten mit HIDS als auch bei Patienten, die an einer Mevalonatazidurie erkrankt sind, gefunden. Allerdings sind klinische Übergangsformen zwischen den beiden Entitäten beschrieben worden, so dass die molekulargenetische Analyse keine endgültige Differenzierung erlaubt (110).

3.2 Diagnostik

3.2.1 Fieber als klinisches Diagnosekriterium

Die klinischen Diagnosekriterien der autoinflammatorischen Syndrome schließen das Vorliegen von rezidivierend auftretendem Fieber mit ein (FCAS (18); FMF (151;152); TRAPS (87), HIDS (153). Somit ist die regelhafte Temperaturerfassung wesentlich für eine korrekte Diagnosestellung.

Fieber ist durch einen unphysiologischen Anstieg der Körperkerntemperatur charakterisiert. Hierbei kommt es in Folge von Infektion oder anderen pathologischen Prozessen zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen, wie z.B. IL-1 β , TNF- α und IL-6. Diese induzieren im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus eine vermehrte Prostaglandin E-Synthese, welche wiederum zu einer

Verstellung der Körpersolltemperatur führt. Um diese Solltemperatur zu erreichen, verändert der Körper seine Mechanismen der Thermoregulation; es kommt zu einer peripheren Vasokonstriktion, einem Muskelzittern und einer Veränderung des Verhaltens (126). Im Gegensatz zum Fieber kommt es bei der Hyperthermie aufgrund einer gesteigerten internen Wärmeproduktion und/oder externen Wärmezufuhr zu einem Anstieg der Körpertemperatur ohne Verstellung der hypothalamisch-kontrollierten Körpersolltemperatur (127). Dieses Phänomen ist u.a. bei Marathonläufern beschrieben worden (128).

Da eine rektale Temperaturmessung die pulmonalarterielle Temperatur korrekt wiedergibt, wird diese Methode im klinischen Alltag als goldener Standard herangezogen (154). Allerdings weisen andere Studien eine nur unzureichende Assoziation zwischen den beiden Messmethoden auf (155;156). Systemische Meta-Analysen wiesen nach, dass die tympanal gemessene Temperatur stark von der rektal gemessenen abweichen kann; da sie jedoch beim einzelnen Patienten eine Normalverteilung aufweist scheint sie durchaus geeignet zu sein intraindividuelle Verläufe korrekt zu erfassen (157;158).

Wir konnten ausgehend von einem Fall nachweisen, dass das Phänom der benignen anstrengungs-induzierten Hyperthermie bei bewegungsarmen Patienten häufig auftritt, wobei ein signifikanter Anstieg der Körpertemperatur nur bei rektal nicht aber bei tympanal gemessener Temperatur nachweisbar ist (159). Diese Beobachtung lässt zwei Schlüsse zu: entweder erfasst die rektale Messung einen lokalen Anstieg der Körpertemperatur oder die Messung der tympanale Messung ist in dieser Situation im besonderen nicht geeignet die Körpertemperatur korrekt wiederzugeben. Diese Beobachtung unterstreicht die Wichtigkeit der sorgfältigen Fieberanamnese und korrekten Temperaturerfassung bei der Diagnosestellung febriler Erkrankungen.

Trotz der ursprünglichen Begriffsprägung der „hereditären periodischen Fiebersyndrome“, sind seit langem asymptomatische, fieberfreie Verläufe des FMF bekannt. Diese Verläufe sind eine diagnostische und therapeutische Herausforderung, da diese Patienten mit einer inkurablen Amyloidose auffällig werden können (Phänotyp II FMF) (44;160;161). In der vorgestellten Arbeit verweisen wir auf klinische Verläufe des TRAPS, die sich ebenfalls ohne Fieber präsentieren und zeigen, dass sich in Analogie zum FMF ein Phänotyp II TRAPS definieren lässt (162). Die Erweiterung des phänotypischen Spektrums eines TRAPS weist somit auf die Komplexität der Diagnosestellung hin und unterstreicht die Notwendigkeit die klinische Präsentation, die molekulargenetische Diagnostik und die

serologische Inflammationsreaktion in die differentialdiagnostischen Erwägungen mit einfließen zu lassen.

3.2.2 Rolle von S100A12 in der differentialdiagnostischen Abgrenzung des FMF

Autoinflammatorische Syndrome stellen eine wichtige Differentialdiagnose bei Vorliegen von Fieber unklarer Genese dar (**F**ever of **U**nknown **O**rigIn – FUI) (163). Die Liste möglicher Ursachen des FUI ist lang und umfasst ca. 200 Entitäten. Es existiert kein einheitliches Arbeitsprogramm und viele Erkrankungen lassen sich nur durch eine intensive laborchemische, invasive und apparative Diagnostik während eines längeren stationären Aufenthaltes diagnostizieren (130;131;164-166). Die systemische Verlaufsform einer **J**uvenilen **I**diopathischen **A**rthritis (sJIA) stellt eine wichtige Differentialdiagnose bei FUI im Kindes- und Jugendalter dar. Sie präsentiert sich initial häufig unter dem Bild einer Sepsis mit deutlicher Inflammation und einem ausgeprägten Krankheitsgefühl sowie hohem intermittierend auftretendem Fieber (167-169). Nicht selten treten wegweisende klinische Untersuchungsbefunde erst im Verlauf der Erkrankung auf, so dass die Diagnose verzögert gestellt wird und die immunsuppressive Therapie erst nach Ablauf von Tagen bis Wochen eingesetzt werden kann. Es existiert bisher kein laborchemischer Marker, der die sJIA sicher von anderen febrilen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters differenziert.

S100A12 ist ein Mitglied der *Damage Associated Molecular Pattern* (DAMP) Moleküle. DAMP's sind körpereigene Gefahrensignale und teilen viele Charakteristika von Zytokinen. Sie werden durch aktivierte oder nekrotische Zellen sezerniert und lösen eine proinflammatorische Reaktion aus (170). S100A12 wird ausschließlich von aktivierten Granulozyten sezerniert (171) und bindet auf Endothelzellen, mononukleären Phagozyten und Lymphozyten an den Multiligand *Receptor for Advanced Glycation End products* (RAGE). Dies führt nun zur Hochregulation von Adhensionsmolekülen sowie einer Nuclear Factor- κ B-abhängigen Synthese proinflammatorischer Zytokine (129;172).

In der vorgestellten Arbeit (173) konnten wir zeigen, dass die Serumspiegel von S100A12 bei aktiven Verläufen einer sJIA sowie eines FMF massiv erhöht sind. Aufgrund des signifikanten Unterschiedes kann dieser Marker zur Differenzierung gegenüber anderen febrilen Erkrankungen (systemische Infektionen, MWS, NOMID, akute myeloische Leukämie und akute lymphatische Leukämie) herangezogen werden. Klassische Inflammationsmarker, wie beispielsweise das **C-Reaktive Protein** (CRP) differenzieren dagegen nicht zwischen diesen Entitäten. Die Unterscheidung

zwischen einer sJIA und einem FMF kann dann aufgrund der klinisch unterschiedlichen Verlaufsformen, der unterschiedlichen ethnischen Herkunft sowie der molekulargenetischen Analyse sicher getroffen werden. Somit steht ein neuer serologischer Marker zur Abklärung des FUI zur Verfügung. Die differenzielle Hochregulation des phagozytischen S100A12 deutet auf eine Schlüsselrolle der Neutrophilen und Monozyten bei der Genese der sJIA und des FMF hin.

3.2.3 Rolle von S100A12 beim Monitoring der Inflammation bei FMF

Das FMF ist durch episodisch auftretende febrilen Attacke, welche von Zeichen einer Serositis begleitet werden, charakterisiert. Während der beschwerdefreien Intervalle kommt es jedoch, ausgelöst durch den aufgehobenen bremsenden Einfluss des Pyrins auf die Inflammasoms-Reaktion (60;61), zu einer fortwährenden subklinischen Inflammation (59;174;175). Diese subklinische Inflammation löst in der Leber die Produktion des Akut-Phase-Proteins **Serum Amyloid A (SAA)** aus (176). Die anhaltende SAA-Produktion ist wiederum eine Grundvoraussetzung für die Ablagerung von Amyloid-A-Fibrillen vorzugsweise in der Niere (177). Um dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation des FMF effektiv vorbeugen zu können, ist die Etablierung sensitiver Marker zur Bestimmung der (subklinischen) Inflammation notwendig.

Zahlreiche Untersuchungen bei Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, der JIA, dem Kawasaki-Syndrom und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zeigten, dass S100A12 sehr gut mit der Krankheitsaktivität korreliert (132). Da darüber hinaus aus den Voruntersuchungen bekannt war, dass (i) S100A12 bei Patienten mit aktiver Verlaufsform des FMF massiv erhöht ist (173), (ii) S100A12 von Neutrophilen sezerniert wird und diese Zelle bei FMF eine wesentliche Rolle spielt (44) und (iii) Colchizin die Aktivierung genau dieser Zelle hemmt, untersuchten wir die Rolle der S100A12-Moleküle als Marker der Inflammation bei FMF. Es zeigte sich, dass die S100A12-Konzentration im Serum bei Patienten mit aktivem FMF etwa 290-fach über dem Wert bei Gesunden erhöht ist. Dieser Anstieg übersteigert bei weitem den des CRP, der Blutsenkgeschwindigkeit und des SAA. Die nachgewiesenen Serumkonzentrationen führten *in vitro* zu klaren pro-inflammatorischen Effekten (172). Nach Einleitung einer Colchizintherapie kam es in den meisten Fällen zu einer raschen Normalisierung der S100A12-Werte. Interessanterweise wurden bei gesunden Kindern, die zwei Mutationen im *MEFV*-Gen aufweisen, deutlich erhöhte S100A12-Werte gemessen.

Im Gegensatz hierzu waren die klassischen Entzündungsmarker bei dieser Gruppe nicht signifikant erhöht.

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass S100A12 ein sensitiver Marker zur Bestimmung der (subklinischen) Inflammation bei FMF darstellt.

3.3 Therapie

3.3.1 Prophylaktische Einsatz von Colchizin bei FMF

Die Standardtherapie des FMF besteht in einer kontinuierlichen prophylaktischen Einnahme von Colchizin (67;67-69). Hiermit lässt sich bei ca. 2/3 der Patienten die Symptomatik komplett kontrollieren, bei etwa 1/3 der Patienten verläuft die Symptomatik deutlich abgeschwächt (70;71). Nur wenige Patienten sprechen nicht auf eine Colchizintherapie an. Durch die Kontrolle der subklinischen Inflammation vermag eine kontinuierliche Colchizintherapie darüber hinaus dem Auftreten einer Amyloidose vorzubeugen (70). Bemerkenswerterweise trifft dies auch bei Patienten zu, die unter einer solchen Therapie weiterhin Beschwerden haben.

Obwohl eine prophylaktische Colchizin-Therapie standardmäßig bei FMF durchgeführt wird, existierten für viele Aspekte einer solchen Therapie keine evidenzbasierten Empfehlungen. Dies betraf u.a. (i) die Dosis im Kindes- und Jugendalter, (ii) die Dosisadaptation bei Co-Morbidität, (iii) die Therapiesteuerung aufgrund der zugrundeliegenden genetischen Mutationen oder des Grad der subklinischen Inflammation, (iv) den Zeitpunkt der Therapieeinführung, (v) den Einsatz während der Schwangerschaft und Stillzeit, (vi) dem Umgang bei Intoxikationen und (vii) der Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Zur Verbesserung der medikamentösen Versorgung von Kinder- und Jugendlichen mit FMF entwickelten wir in einer internationalen, interdisziplinären Arbeitsgruppe evidenz-basierte Leitlinien (178). An der Konsensusfindung nahmen Kollegen aus den Bereichen der pädiatrischen Rheumatologie, der pädiatrischen Nephrologie, der Erwachsenenrheumatologie, der Embryonaltoxikologie sowie der molekulargenetischen Diagnostik teil. Als Quellen dienten eine systematische Medline Recherche, Recherchen in weiteren Datenbanken sowie Kongressbeiträge. Zur Beurteilung des Evidenzgrades und der Klassifikation der Empfehlungen wurde die Graduierung nach Feldman herangezogen (179). Eine Konsensusfindung fand im Rahmen gemeinsamer Treffen statt. Als Ergebnis konnten konkretisierte Empfehlungen für die Indikationsstellung einer Colchizintherapie, die

Applikationsweise und Dosierung sowie Fragen der Medikamentensicherheit formuliert werden (178).

3.3.2 Stellenwert einer gegen Zytokine gerichteten Therapie

Die molekulargenetischen Erkenntnisse der letzten Jahre zeigten, dass autoinflammatorische Syndrome durch Störungen der natürlichen Immunität ausgelöst werden (138). Eine wesentliche Rolle in der Vermittlung der pathophysiologischen Vorgänge spielen hierbei proinflammatorische Zytokine wie das IL-1 β und das TNF- α . Durch die Entwicklung der Biologika entstanden in den letzten Jahren neue hocheffektive Therapieformen für die Behandlung inflammatorischer Erkrankungen. Diese Medikamentengruppe wurde auch bei Patienten mit autoinflammatorischen Syndromen eingesetzt:

1. CAPS: Mutationen im Bereich des *CIAS1*-Genes führen zu einer spontanen Caspase-1-Aktivität mit daraus resultierender exzessiver IL-1 β -Produktion (28). Somit scheint eine gegen IL-1 β -gerichtete Therapie einen erfolgversprechenden Ansatz darzustellen. In der Tat konnte eindrücklich gezeigt werden, dass der Einsatz des IL-1 β -Rezeptorantagonisten Anakinra zu einer dramatischen Verbesserung der Symptomatik führt (32-39). Zur Zeit befinden sich längerwirksame IL-1 β antagonisierende Substanzen in klinischer Erprobung (IL-1 Trap und Cankinumab) (40;41). Bevor die effektive Therapie einer IL-1 β -Blockade eingeführt wurde, konnten wir zeigen, dass der Einsatz von Thalidomid zur einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik bei dem medikamentös nur schwer zu beeinflussenden NOMID/CINCA-Syndrom führen kann (180). Thalidomid bewirkt u.a. eine verminderte TNF- α Produktion ohne hierbei die Synthese anderer Zytokine wesentlich zu beeinflussen (181-185). Somit konnten wir zeigen, dass die Beeinflussung des TNF- α ebenfalls eine therapeutische Option bei NOMID/CINCA darstellen kann.
2. FMF: Mutationen im *MEFV*-Gen führen zu einer aufgehobenen Inhibition der Inflammationsreaktion und der hierdurch regulierten IL-1 β -Produktion – somit ist auch diese Erkrankung wesentlich durch Wirkung des IL-1 β vermittelt. Die Therapie mit Colchizin stellt eine nebenwirkungsarme, effektive und kostengünstige Therapieoption dar (178). Es existieren umfangreiche Daten über eine Langzeiteinsatz des Medikaments. Wenige Patienten scheinen nicht auf Colchizin anzusprechen oder können aufgrund einer Co-Morbidität das Medikament nicht einnehmen. Für diese Gruppe könnte der Einsatz von IL-1 β -

Antagonisten sinnvoll sein. In der Tat existieren mittlerweile einige Fallberichte, die eine gute Wirkung des Anakinra bei Patienten mit FMF beschreiben (59;80-85). Der langanhaltende IL-1 β -Antagonist IL-1 Trap befindet sich z.Zt. in klinischer Erprobung (179).

3. TRAPS: In der Literatur sind etwa 30 Fälle einer Etanercept-Therapie (gegen TNF- α gerichtete Therapie) beschrieben (87;186-195). Das Ansprechen auf die Therapie ist nicht einheitlich. Dennoch wird generell empfohlen, dieses Medikament zur Reduktion oder als Ersatz einer langanhaltenden Steroidtherapie einzusetzen (99). Interessanterweise kam es beim Einsatz von Infliximab zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik, der Grund hierfür blieb unklar (188). Obwohl bisher keine ursächliche Rolle des IL-1 β in der Pathophysiologie des TRAPS beschrieben wurde (98), existieren Fallberichte einer guten Wirkung des IL1 β -Rezeptorantagonisten Anakinra (102;103).
4. HIDS: Fallberichte beschrieben eine günstige Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch Etanercept wie auch Anakinra (113-115).; die Überlegenheit eines dieser Präparate kann aufgrund der kleinen Fallzahl bisher nicht benannt werden. Hinweise für eine pathophysiologische Rolle des IL-1 β bei der Entstehung des HIDS existieren (107-109).

4 Zusammenfassung und Ausblick

Autoinflammatorische Syndrome stellen ein Gruppe seltener Erkrankungen dar, die eine erhebliche Morbidität und Mortalität aufweisen. Charakterisiert sind diese Erkrankungen durch periodisch auftretende Fieberschübe, welche durch inflammatorische Reaktionen begleitet werden. Die subklinische Inflammation führt häufig zu Amyloidablagerung mit konsekutivem Verlust der Organfunktion. In aller Regel treten die ersten Symptome im Kindesalter auf, somit liegt die Aufgabe der Diagnosestellung zumeist in Händen der Pädiater.

Durch die molekulargenetische Entschlüsselung der zugrundeliegenden Mutationen konnten in den letzten Jahren neue immunologische Mechanismen aufgeklärt werden (138). Hierbei zeigte sich, dass es bei diesen Erkrankung zu einer unkontrollierten überschießenden Antwort des angeborenen Immunsystems kommt, ohne dass dabei Mechanismen der erworbenen Immunantwort, wie die Bildung von Autoantikörper oder autoantigen-spezifischer T-Zellen, eine Rolle spielen. Daher wurde in Abgrenzung zu den Autoimmunerkrankungen der Begriff der *autoinflammatorischen Syndrome* geprägt (11).

Die therapeutischen Optionen verfolgen das Ziel beeinträchtigende Fieberschübe zu vermeiden und durch eine langfristige Kontrolle der (subklinischen) Inflammation der Ausbildung einer Amyloidose vorzubeugen. Dies setzt eine kontinuierliche, z.T. immunsuppressive Therapie voraus und führt nicht in allen Fällen zu klinischen Remission.

Ziel meiner Arbeit ist es, Einflüsse auf die phänotypische Ausprägung der Erkrankungen zu definieren, die Diagnostik zu verbessern und neue therapeutische Optionen bei therapierefraktären Fällen zu etablieren. Hierdurch soll es ermöglicht werden, die Diagnose rascher und zielgerichteter zu stellen und die Therapie frühzeitig und dem individuellen Verlauf angepasst einzuleiten und zu steuern. Neben der Arbeit im Rahmen von Studien sehe ich es als ein weiteres wichtiges Ziel an, die Aufmerksamkeit für diese Gruppe an Erkrankungen in der Kinder- und Jugendheilkunde wie auch im Bereich der Erwachsenenmedizin zu erhöhen. Nur durch hohe Aufmerksamkeit lässt sich die Diagnose rechtzeitig stellen und die Ausbildung von Komplikationen vermeiden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Reimann HA. Periodic disease. *Medicine (Baltimore)* 1951; 30(3):219-245.
- (2) Reimann HA. Periodic fever, an entity. A collection of 52 cases. *Am J Med Sci* 1962; 243:162-74.:162-174.
- (3) McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3(8):e297.
- (4) Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):615-620.
- (5) McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M 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(1):133-144.
- (6) 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.
- (7) Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999; 22(2):178-181.
- (8) Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22(2):175-177.
- (9) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17(1):25-31.
- (10) Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR 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(12):3340-3348.
- (11) McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M 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(1):133-144.
- (12) McGonagle D, Aziz A, Dickie LJ, McDermott MF. An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and the immunological disease continuum. *Pediatr Res* 2009.
- (13) Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29(3):301-305.
- (14) Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004; 103(7):2809-2815.
- (15) Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962; 31:235-48.:235-248.
- (16) Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 66:57-68.:57-68.
- (17) Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(1):103-106.
- (18) Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):615-620.
- (19) Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(3):183-195.

- (20) Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006; 7(12):1250-1257.
- (21) Martinon F, Agostini L, Meylan E, Tschopp J. Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome. *Curr Biol* 2004; 14(21):1929-1934.
- (22) Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Franchi L et al. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006; 440(7081):233-236.
- (23) Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Whitfield J, Franchi L et al. Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem* 2006; 281(48):36560-36568.
- (24) Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440(7081):228-232.
- (25) Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440(7081):237-241.
- (26) Petrilli V, Papin S, Dostert C, Mayor A, Martinon F, Tschopp J. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ* 2007; 14(9):1583-1589.
- (27) Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10(2):417-426.
- (28) Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20(3):319-325.
- (29) Dowds TA, Masumoto J, Zhu L, Inohara N, Nunez G. Cryopyrin-induced interleukin 1beta secretion in monocytic cells: enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* 2004; 279(21):21924-21928.
- (30) Aksentijevich I, Putnam D, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1273-1285.
- (31) Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004; 103(7):2809-2815.
- (32) Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(25):2583-2584.
- (33) Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364(9447):1779-1785.
- (34) Rynne M, Maclean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4):533-534.
- (35) Mirault T, Launay D, Cuisset L, Hachulla E, Lambert M, Queyrel V et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1697-1700.
- (36) Dalgic B, Egritas O, Sari S, Cuisset L. A variant Muckle-Wells syndrome with a novel mutation in CIAS1 gene responding to anakinra. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(9):1391-1394.
- (37) Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006; 142(12):1591-1597.
- (38) Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3):477-481.
- (39) Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355(6):581-592.

- (40) Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8):2443-2452.
- (41) Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Hansmann S, Gramlich K, Felix SD, Diaz-Lorente M et al. Long-lasting response to ACZ885 (a new human IgG1 anti IL-1beta monoclonal antibody) in patients with Muckle-Wells Syndrome (MWS). abstract.5. International Congress on FMF and systemic autoinflammatory diseases, Rom 04.-08.04.2008 . 2009.
- (42) Siegal S. Benigne paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 23, 1-21. 1945.
- (43) Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1706-1712.
- (44) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43(2):227-253.
- (45) Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77(4):268-297.
- (46) Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22(3):139-150.
- (47) Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med* 1990; 75(278):607-616.
- (48) Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21(9):1708-1709.
- (49) Soylu A, Kasap B, Turkmen M, Saylam GS, Kavukcu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(2):93-96.
- (50) Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4 Suppl 45):S114-S117.
- (51) Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993; 9(4):301-302.
- (52) Ozen S. Renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 2004; 65(3):1118-1127.
- (53) Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968; 4(5):995-999.
- (54) Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 82(8):705-706.
- (55) Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Arch Dis Child* 1981; 56(6):464-467.
- (56) Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J* 1982; 150(1):22-26.
- (57) Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53(6):453-462.
- (58) Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95(10):3223-3231.
- (59) Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(26):9982-9987.
- (60) Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ* 2007; 14(8):1457-1466.

- (61) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11(3):591-604.
- (62) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1879-1885.
- (63) Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, 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.
- (64) Cazeneuve C, Hovannesyanyan Z, Genevieve D, Hayrapetyan H, Papin S, Girodon-Boulandet E et al. Familial Mediterranean fever among patients from Karabakh and the diagnostic value of MEFV gene analysis in all classically affected populations. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2324-2331.
- (65) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43(2):227-253.
- (66) Ozkan E, Okur O, Ekmekci A et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul Med Fac* 5, 44-49. 1972.
- (67) Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291(18):932-934.
- (68) Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81(6):792-794.
- (69) Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291(18):934-937.
- (70) Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8):973-977.
- (71) Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148(7):636-641.
- (72) Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4 Suppl 26):S43-S44.
- (73) Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5 Suppl 42):S99-103.
- (74) Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S. The efficacy of continuous interferon alpha administration as an adjunctive agent to colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(4 Suppl 34):S41-S44.
- (75) Daysal S, Akcil G, Goker B, Haznedaroglu S, Ercan N, Ozturk MA. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1):146-147.
- (76) Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and Its Effect on Secondary AA Amyloidosis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10(3):134-137.
- (77) Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, Shimojima Y, Ikeda S. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2007; 46(15):1247-1249.
- (78) Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(1):38-40.
- (79) Sakalloglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(4):435-437.
- (80) Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007; 146(11):825-826.
- (81) Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167(6):695-696.

- (82) Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB, Knapp S, Burgmann H, Winkler S et al. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(11):912-914.
- (83) Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008; 75(4):504-505.
- (84) Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2):676-678.
- (85) Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med* 2008; 66(11):489-491.
- (86) Savage T, Loftus BG, Tormey V, McDermott MF, Moylett E. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) or familial Hibernian fever: presentation in a four-day-old infant. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(6):342-345.
- (87) Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(5):349-368.
- (88) Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000; 136(12):1487-1494.
- (89) Cui X, Hawari F, Alsaaty S, Lawrence M, Combs CA, Geng W et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest* 2002; 110(4):515-526.
- (90) Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, Aldea A, McKee SA, van Amstel HK et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9):2632-2644.
- (91) Huggins ML, Radford PM, McIntosh RS, Bainbridge SE, Dickinson P, Draper-Morgan KA et al. Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: differences between cell types. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8):2651-2659.
- (92) Siebert S, Amos N, Fielding CA, Wang EC, Aksentijevich I, Williams BD et al. Reduced tumor necrosis factor signaling in primary human fibroblasts containing a tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutant. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4):1287-1292.
- (93) Todd I, Radford PM, Draper-Morgan KA, McIntosh R, Bainbridge S, Dickinson P et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. *Immunology* 2004; 113(1):65-79.
- (94) Rebelo SL, Bainbridge SE, mel-Kashipaz MR, Radford PM, Powell RJ, Todd I et al. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2674-2687.
- (95) Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* 2006; 108(4):1320-1327.
- (96) Todd I, Radford PM, Daffa N, Bainbridge SE, Powell RJ, Tighe PJ. Mutant tumor necrosis factor receptor associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome is altered antigenically and is retained within patients' leukocytes. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2765-2773.
- (97) Siebert S, Fielding CA, Williams BD, Brennan P. Mutation of the extracellular domain of tumour necrosis factor receptor 1 causes reduced NF-kappaB activation due to decreased surface expression. *FEBS Lett* 2005; 579(23):5193-5198.
- (98) Rebelo SL, mel-Kashipaz MR, Radford PM, Bainbridge SE, Fiets R, Fang J et al. Novel markers of inflammation identified in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) by transcriptomic analysis of effects of TRAPS-associated tumor necrosis factor receptor type I mutations in an endothelial cell line. *Arthritis Rheum* 2009; 60(1):269-280.
- (99) Church LD, Churchman SM, Hawkins PN, McDermott MF. Hereditary auto-inflammatory disorders and biologics. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 27(4):494-508.

- (100) Drewe E, Huggins ML, Morgan AG, Cassidy MJ, Powell RJ. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(11):1405-1408.
- (101) Drewe E, McDermott EM, Powell RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343(14):1044-1045.
- (102) Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, van der Meer JW, Fiselier TJ, Cuppen MP et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med* 2004; 117(3):208-210.
- (103) Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5):1516-1520.
- (104) van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1(8386):1087-1090.
- (105) van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW 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(6):301-310.
- (106) Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40(9-10):575-584.
- (107) Kuijk LM, Mandey SH, Schellens I, Waterham HR, Rijkers GT, Coffe PJ et al. Statin synergizes with LPS to induce IL-1beta release by THP-1 cells through activation of caspase-1. *Mol Immunol* 2008; 45(8):2158-2165.
- (108) Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11):3690-3695.
- (109) Normand S, Massonnet B, Moschitz R, Delwail A, Favot L, Garcia M et al. Specific increase of caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: a putative link between Mevalonate Kinase Deficiency and inflammation. abstract.5. International Congress on FMF and systemic autoinflammatory diseases, Rom 04.-08.04.2008 .
- (110) Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiency and autoinflammatory disorders. *N Engl J Med* 2007; 356(26):2671-2673.
- (111) Dode C, Andre M, Bienvenu T, Hausfater P, Pecheux C, Bienvenu J et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2181-2188.
- (112) Medlej-Hashim M, Petit I, Adib S, Chouery E, Salem N, Delague V et al. Familial Mediterranean Fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(11):849-854.
- (113) Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, Frenkel J, Waterham HR, Aganna E et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130(3):484-488.
- (114) Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(6):763.
- (115) Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9):2645-2651.
- (116) Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(3):287-292.
- (117) Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinert P et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999; 65(1):88-97.

- (118) Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999; 6(1):1-6.
- (119) Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000; 105(5):E70.
- (120) Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27(7):1703-1707.
- (121) Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2):146-149.
- (122) Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1149-1155.
- (123) Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5:4
- (124) Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1706-1712.
- (125) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1879-1885.
- (126) Greger & Windhorst. *Comprehensive Human Physiology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996.
- (127) Dinarello & Gelfand. *Harrison's Principal of Internal Medicine*, 16th edition.
- (128) Maughan RJ, Miller JD. Incidence of training-related injuries among marathon runners. *Br J Sports Med* 1983; 17(3):162-165.
- (129) Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97(7):889-901.
- (130) Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11:35-51.:35-51.
- (131) Kallinich T, Frosch M, Scholz H, German R, Niehues T, Keitzer R. Fieber unklarer Genese und Fiebersyndromen. *Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin)*. Urban und Fischer Verlag 23, 1-21. 2004.
- (132) Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(7):382-390.
- (133) Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314(16):1001-1005.
- (134) Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 66:57-68.:57-68.
- (135) De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, Goldberg JC, Morandi AA, Feldman G. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1997; 130(4):551-556.
- (136) Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR 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(12):3340-3348.
- (137) Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, Aksentijevich I, Fujihira E, Watanabe M et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008; 28(2):134-138.

- (138) McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007; 13(9):381-388.
- (139) Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR 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(12):3340-3348.
- (140) Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Gurgoze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50(2):208-212.
- (141) Pasa S, Altintas A, Devecioglu B, Cil T, Danis R, Isi H et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid* 2008; 15(1):49-53.
- (142) Yalcinkaya F, Akar N, Misirliloglu M. Familial Mediterranean fever--amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Engl J Med* 1998; 338(14):993-994.
- (143) Atagunduz MP, Tuglular S, Kantarci G, Akoglu E, Direskeneli H. Association of FMF-related (MEFV) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. *Nephron Clin Pract* 2004; 96(4):c131-c135.
- (144) Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5):1136-1143.
- (145) Yilmaz E, Balci B, Kutlay S, Ozen S, Erturk S, Oner A et al. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr* 2003; 45(3):198-202.
- (146) Akar N, Hasipek M, Akar E, Ekim M, Yalcinkaya F, Cakar N. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid* 2003; 10(1):12-16.
- (147) Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1139-1142.
- (148) Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001; 102(3):272-276.
- (149) Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):246-248.
- (150) Aganna E, Aksentijevich I, Hitman GA, Kastner DL, Hoepelman AI, Posma FD et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in a Dutch family: evidence for a TNFRSF1A mutation with reduced penetrance. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(1):63-66.
- (151) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1879-1885.
- (152) Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, 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):395-398.
- (153) Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3):133-144.
- (154) Fulbrook P. Core temperature measurement: a comparison of rectal, axillary and pulmonary artery blood temperature. *Intensive Crit Care Nurs* 1993; 9(4):217-225.
- (155) Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 1998; 133(4):553-556.
- (156) Wilson RD, Knapp C, Traber DL, Priano LL. Tympanic thermography: a clinical and research evaluation of a new technic. *South Med J* 1971; 64(12):1452-1455.
- (157) Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 2002; 360(9333):603-609.

- (158) Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR. In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(4):354-357.
- (159) Kallinich T, Keitzer R, Puskas E, Boldt F. Exercise-induced hyperthermia in childhood: a case report and pilot study. *Acta Paediatr.* accepted. 2009.
- (160) Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1):1-11.
- (161) Melikoglu M, Ozdogan H, Korkmaz C, Kasapcopur O, Arisoy N, Akkus S et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(11):910-913.
- (162) Kallinich T, Haffner D, Rudolph B, Schindler R, Canaan-Kuhl S, Keitzer R et al. "Periodic fever" without fever: two cases of non-febrile TRAPS with mutations in the TNFRSF1A gene presenting with episodes of inflammation or monosymptomatic amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):958-960.
- (163) Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1-30.:1-30.
- (164) Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350(9077):575-580.
- (165) Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006; 27(3):205-211.
- (166) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1):26-38.
- (167) Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351(9107):969-973.
- (168) Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(1):28-34.
- (169) Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(2):245-271.
- (170) Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81(1):1-5.
- (171) Vogl T, Propper C, Hartmann M, Strey A, Strupat K, van den BC et al. S100A12 is expressed exclusively by granulocytes and acts independently from MRP8 and MRP14. *J Biol Chem* 1999; 274(36):25291-25296.
- (172) Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen MA, Viemann D, van der PT, Hoidal JR et al. Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1369-1375.
- (173) Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12):3924-3931.
- (174) Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1):79-81.
- (175) Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4):509-514.
- (176) Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349(6):583-596.
- (177) Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358(9275):24-29.
- (178) Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119(2):e474-e483.
- (179) Hashkes P, Lovell D, Giannini E, Huang B, Kastner D. Riloncept (IL-1 TRAP) for treatment of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever: A randomized, multicenter double-blinded, alternating treatment

- (180) Kallinich T, Hoffman HM, Roth J, Keitzer R. The clinical course of a child with CINCA/NOMID syndrome improved during and after treatment with thalidomide. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(3):246-249.
- (181) Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993; 168(2):408-414.
- (182) Sampaio EP, Hernandez MO, Carvalho DS, Sarno EN. Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide: thalidomide analogues inhibit M. leprae-induced TNFalpha production in vitro. *Biomed Pharmacother* 2002; 56(1):13-19.
- (183) Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177(6):1675-1680.
- (184) Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akarasewi P, Nakata K, Kasinrerak W, Corral L et al. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11(3):247-257.
- (185) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173(3):699-703.
- (186) Arostegui JI, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005; 164(1):13-16.
- (187) Broeders EN, Abramowicz D, Abramowicz MJ, Parma J. A novel mutation of tumor necrosis factor receptor alpha type 1 associated with TRAPS and amyloidosis. *Am J Med Genet A* 2004; 128A(3):331.
- (188) Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2):235-239.
- (189) Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12(4):479-486.
- (190) Kallinich T, Briese S, Roesler J, Rudolph B, Sarioglu N, Blankenstein O et al. Two familial cases with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome caused by a non-cysteine mutation (T50M) in the TNFRSF1A gene associated with severe multiorgan amyloidosis. *J Rheumatol* 2004; 31(12):2519-2522.
- (191) Lamprecht P, Moosig F, dam-Klages S, Mrowietz U, Csernok E, Kirrstetter M et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004; 63(11):1518-1520.
- (192) Minden K, Aganna E, McDermott MF, Zink A. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) with central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10):1356-1357.
- (193) Nigrovic PA, Sundel RP. Treatment of TRAPS with etanercept: use in pediatrics. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4):484-485.
- (194) Simon A, van DM, Tighe PJ, van der Meer JW, Drenth JP. Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever. *Arch Intern Med* 2001; 161(20):2491-2493.
- (195) Weyhreter H, Schwartz M, Kristensen TD, Valerius NH, Paerregaard A. A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a Danish family. *J Pediatr* 2003; 142(2):191-193.

6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Wahn, der mich in jeder Phase sowohl meiner klinischen Ausbildung wie auch meiner Forschungstätigkeiten tätig unterstützt und bestärkt hat.

Des weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Rolf Keitzer bedanken, der mir in seiner Funktion als Oberarzt ein langjähriger klinischer Lehrer war und der mich ebenso in meinen Forschungstätigkeiten fortwährend unterstützt hat. Durch sein Interesse an dem Krankheitsbild des Familiären Mittelmeerfiebers fand ich rasch Zugang zur Gruppe der *autoinflammatorischen Syndrome*.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Richard Kroczeck und Herrn Prof. Dr. Eckard Hamelmann, in deren Arbeitsgruppen ich die Bearbeitung immunologischer Fragestellungen lernen konnte. Beide haben meinen akademischen Werdegang mit begleitet und unterstützt.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir in jeder Phase Ihre ganze Unterstützung und Ihre Vertrauen zukommen ließen.

7 Eidesstaatliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie der verwendeten Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsschrift bekannt ist.

Berlin, den _____

Datum

Unterschrift

