



**Monogenetische Erkrankungen in der Rheumatologie sind selten. Werden sie aber erkannt und entschlüsselt, können sie wichtige Einsichten in Störungen des Immunsystems geben, die zu Autoimmunität oder Autoinflammation führen. Dies lässt wiederum Rückschlüsse auf die Mechanismen zu, die bei polygenetischen bzw. durch Umwelteinflüsse entstehenden Erkrankungen eine Rolle spielen.**

Eine Erkrankungsgruppe, bei der monogenetische Defekte zu Autoimmunität und Autoinflammation führen, sind die Typ-I-Interferonopathien. Der Begriff beschreibt eine klinisch sehr heterogene, aber von den pathophysiologischen Mechanismen sehr stark verwandte Gruppe von Erkrankungen. Die klinischen Charakteristika der wichtigsten zu der Gruppe gehörenden Erkrankungen sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Der Begriff Typ-I-Interferonopathien wurde 2011 von Crow [1] geprägt und beschreibt den gemeinsamen Mechanismus einer genetisch verursachten Dysfunktion des angeborenen Immunsystems, die auf unterschiedlichem Weg in einer inadäquaten Produktion von Typ-I-Interferonen (IFN- $\alpha$  und - $\beta$ ) resultiert [2, 3]. Im Erwachsenenalter sind es v. a. Patienten mit familiärem Chilblain-Lupus, die sich dem Rheumatologen vorstellen und die durch ein sehr charakteristisches Krankheitsbild und die Familienanamnese identifizierbar sind.

C. Fiehn

ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

# Familiärer Chilblain-Lupus

## Typ-I-Interferonopathie mit Modellcharakter

### Klinisches Bild des familiären Chilblain-Lupus

Patienten mit familiärem Chilblain-Lupus können sowohl innerhalb der Familie als auch abhängig vom Lebensalter sehr unterschiedliche Manifestationen ihrer Erkrankung haben. Im Vordergrund der Symptomatik des Patienten stehen kälteinduzierte, teilweise papulöse Hauteffloreszenzen der Akren, die der Erkrankung ihren Namen gegeben haben. Betroffen sind die Finger- oder Zehenbeeren und auch der Nagelfalz. Die Erkrankung geht außerdem mit einem

Raynaud-Syndrom einher. Im Gegensatz zu der spontanen Form des Chilblain-Lupus, die meist mild ist und überwiegend bei Frauen im mittleren Lebensalter auftritt, haben Patienten mit einem familiären Chilblain-Lupus meist Symptome, die schon in der frühen Kindheit beginnen. Die Erkrankung kann zu schweren Verstümmelungen durch Ischämien der Akren führen.

Der Autor und Kooperationspartner konnten eine griechisch stämmige Familie charakterisieren, die über 3 Generationen immer wieder schwere Manifestationen eines Chilblain-Lupus hatte

**Tab. 1** Typ-I-Interferonopathien

Diagnose	Gene	Hauptmanifestationen
Familiärer Chilblain-Lupus	<i>TREX1</i> <i>SAMHD1</i> <i>TMEM173</i> (kodiert STING-Molekül)	Kutane erythematöse, teils ulzerierende, teils mutilierende entzündliche Läsionen der Akren
Aicardi-Goutières-Syndrom	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A</i> <i>RNASEH2B</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	Entzündliche Enzephalopathie, Krämpfe, muskuläre Hypotonie, schwere statomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung, Fieberschübe, entzündliche kutane Läsionen, Arthritis
STING-assoziierte Vasculopathie (SAVI)	<i>TMEM173</i> (kodiert STING-Molekül)	Nekrotisierende Vasculitis, pulmonale interstitielle entzündliche Veränderungen, Fieberschübe
Retinale Vasculopathie mit zerebraler Leukodystrophie	<i>TREX1</i>	Sehverlust, zerebrovasculäre Erkrankung und Demenz
Spondyloenchondrodysplasie	<i>ACPS5</i>	Neurologische Störungen und Lupus-ähnliche Symptome
Singleton-Merten-Syndrom	<i>IFIH1</i>	Progressive Verkalkung von Gefäßen, Osteoporose und Osteolysen
CANDLE-Syndrom	<i>PSMB8</i>	Hautausschläge, Fieber, Arthralgien, Lipodystrophie, neurologische Störungen, Muskelatrophie und Gelenkkontrakturen

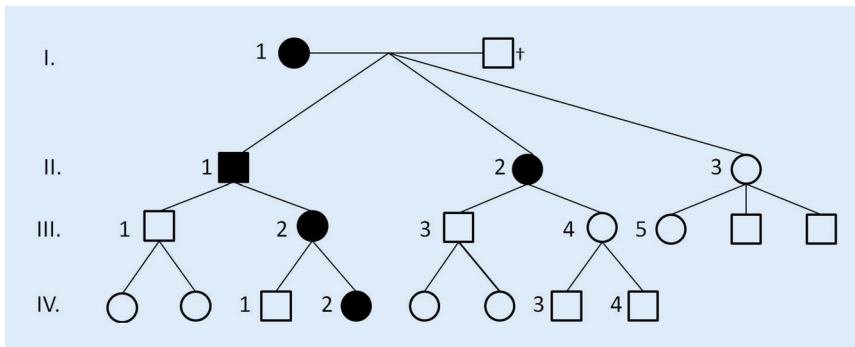
Fast alle Erkrankungen manifestieren sich im Säuglings- oder frühen Kindesalter. Insbesondere der familiäre Chilblain-Lupus kann wegen der evtl. milden Verlaufsformen aber auch erst im Erwachsenenalter erkannt werden

*STING* „stimulator of interferon genes“, *SAVI* „STING-associated vasculopathy with onset in infancy“

**Tab. 2** Klinische Manifestationen einer griechischen Familie mit autosomal-dominant vererbtem familiärem Chilblain-Lupus durch eine aktivierende Mutation von STING („stimulator of interferon genes“) [4]

Patient	I.1	II.1	II.2	III.2	IV.2
Alter/Geschlecht	86 Jahre/w	60 Jahre/m	58 Jahre/w	36 Jahre/w	12 Jahre/w
Alter bei Erstmanifestation	6 Jahre	3 Jahre	2 Monate	12 Jahre	10 Jahre
Chilblain-Läsionen an Fingern, Zehen, Nase oder Ohr	+	+	+	-	+
Ischämie von Fingern oder Zehen	+	+	+	-	-
Ischämie von Nase oder Ohren	-	+	+	+	-
Nageldystrophie oder Verlust	+	+	+	-	-
Hauteffloreszenzen	-	-	+	+	-
Pathologische Kapillarmikroskopie	+	n.a.	+	-	+
ANA	1:160	1:160	1:160	1:80	-
Anti-C1q	-	-	>200 U/ml (<20 U/ml)	-	-

I.–IV. = Generationen des Erbgangs (Abb. 1)  
ANA antinukleäre Antikörper



**Abb. 1** ▲ Erbgang einer Familie mit familiärem Chilblain-Lupus durch eine aktivierende Mutation von STING („stimulator of interferon genes“). Die Fälle und die genetische Aufschlüsselung wurden im Detail in [4] publiziert. *Kreise* weibliche Familienangehörige. *Quadrat* männliche Familienangehörige. *Weiß* Gesunde ohne Mutationsnachweis. *Schwarz* phänotypisch erkrankte Genträger

(Abb. 1) Die beiden am schwersten betroffenen Familienmitglieder hatten Substanzdefekte der Weichteile der Nase, der Ohren, der Finger und der Zehen ([4]; Abb. 2). Die klinischen Manifestationen und ihr jeweiliges Manifestationsalter in dieser Familie sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die ausführliche Beschreibung dieser Fälle ist unter [4] nachzulesen. Hier soll zur Veranschaulichung des Themas nur ein Überblick über diese Familie gegeben werden. Die von dem Chilblain-Lupus betroffene Familie leidet an einer autosomal-dominant vererbten Form der Erkrankung, die durch

eine Mutation des Gens für das Protein STING („stimulator of interferon genes“) hervorgerufen wurde. Bei den Familienmitgliedern, die ischämische Manifestationen an den Fingern und Zehen hatten, konnten durch Kapillarmikroskopie sehr charakteristische Veränderungen gefunden werden: Im Vordergrund stehen multiple Verzweigungen bzw. Büschelkapillaren (Abb. 3), aber bei einer Patientin auch Ektasien und verminderter Fluss. Zu der Häufigkeit von kapillarmikroskopischen Veränderungen beim spontanen Chilblain-Lupus existieren kaum Untersuchungen.

In einer pädiatrischen Fallserie mit 33 Patienten mit chronischem Chilblain hatte jedoch keiner der Patienten Auffälligkeiten [5]. Die pathologische Kapillarmikroskopie könnte daher unter Umständen ein Unterscheidungsmerkmal zwischen den spontanen und den familiären Formen des Chilblain-Lupus sein. Interessanterweise lag in der gleichen Untersuchung mit dem spontanen Chilblain-Lupus die Rate der Patienten mit positiven antinukleären Antikörpern (ANA) nur bei 25 % [5]. Auch bei unseren Patienten fanden sich nur sehr mild erhöhte ANA (Tab. 2), und nur bei 1 Patientin positive Anti-C1q-Antikörper, aber ansonsten keine spezifischen serologischen Marker, wie z. B. Anti-dsDNA-Antikörper. Serologische Laborveränderungen sind daher weder beim spontanen noch beim familiären Chilblain-Lupus von diagnostischem Wert.

Es fällt auf, dass nicht bei allen Patienten die Manifestationen an den Fingern und Zehen im Vordergrund stehen. Patientin III.2 hatte ausgeprägte, großflächige Effloreszenzen, die sich bioptisch durch ein inflammatorisches perivaskuläres Infiltrat auszeichneten. Die gleiche Patientin hatte auch eine Rötung der Nase als einzige akrale Manifestation (Abb. 4). Makulöse Hauteffloreszenzen sind auch eines der Zeichen des sog. SAVI („STING-associated vasculopathy with onset in infancy“)-Syndroms [6]. Dies ist ein erst kürzlich beschriebenes Krankheitsbild bei Kindern, die – wie die von uns beschriebene griechische Familie – eine aktivierende Mutation des Gens für STING haben. Bisher sind für diese Erkrankung nur spontane Fälle beschrieben. Neben der erheblichen vaskulären Beteiligung und der Hautmanifestationen haben die SAVI-Patienten noch eine interstitielle Lungenerkrankung [7]. Die betroffenen Patienten der von uns beschriebenen Familie mit familiärem Chilblain-Lupus hatten keine Anamnese für eine interstitielle Lungenerkrankung. Die Lungenfunktion inklusive CO-Diffusionsmessung war jeweils unauffällig und zeigte keine Hinweise für eine interstitielle Lungenerkrankung.

## Genetische Ursachen und Mechanismen des familiären Chilblain-Lupus

Der familiäre Chilblain-Lupus ist eine Typ-I-Interferonopathie, die durch verschiedene genetische Defekte auf dem Weg der Induktion von Typ-I-Interferonen ausgelöst werden kann. Typ-I-Interferone werden dann induziert, wenn intrazelluläre Rezeptoren aktiviert werden, die Gefahrensignale, wie z. B. virale Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA), erkennen. Die Aktivierungsschritte bis zur Auslösung der Produktion von Interferonen (IFN) verlaufen dabei über eine intrazelluläre Kaskade von Faktoren (Abb. 5). Intrazelluläre DNA werden primär von „cyclic GMP-AMP synthetase“ (cGAS) erkannt [8], dieses katalysiert die Bildung von cGAMP (cyklisches Guanosin Monophosphat-Adenosin Monophosphat). Das Signal wird dann über das Molekül STING weitergegeben. STING wird durch cGAMP zu einem Homodimer verbunden und kann dann über die Faktoren TBK-1 und Interferon-Response-Faktor 1 (IRF-1) zur Induktion von Typ-I-Interferonen führen. Die dann gebildeten Interferone induzieren schließlich über Bindung an Rezeptoren Interferon-stimulierte Gene (ISG), die einem komplexen Netzwerk von Mechanismen angehören, welche die Vermehrung von viralen Partikel verhindert. Dieser Weg der Aktivierung von ISG wird kontrolliert über die intrazellulären Botenmoleküle JAK1 und STAT2 sowie TYK1 und STAT1 (Abb. 3).

Die zytosolischen Rezeptoren für intrazelluläre Nukleinsäuren werden ergänzt durch Toll-like-Rezeptoren, die extrazelluläre und endozytierte bakterielle Zellwandbestandteile oder Nukleinsäuren erkennen und ebenfalls das Typ-I-Interferonsystem aktivieren [3].

Als genetische Ursachen des familiären Chilblain-Lupus wurden Mutationen in verschiedenen Molekülen beschrieben, die alle in dem oben genannten Prozess der Typ-I-Interferonaktivierung involviert sind. Am häufigsten sind Mutationen im Gen des Moleküls TREX1 („three prime repair exonuclease 1“), beschrieben, die bisher bei insge-

Z Rheumatol DOI 10.1007/s00393-017-0285-5  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

C. Fiehn

### Familiärer Chilblain-Lupus. Typ-I-Interferonopathie mit Modellcharakter

#### Zusammenfassung

Der familiäre Chilblain-Lupus ist eine Erkrankung aus der Gruppe der Typ-I-Interferonopathien und manifestiert sich v. a. durch charakteristische Hautveränderungen und Durchblutungsstörungen der Akren. Es gibt verschiedene Mutationen, die zu dieser autosomal-dominanten Erkrankung führen können. Am häufigsten wurde eine Mutation des Gens für TREX-1 beschrieben, aber auch Familien mit einer Mutation im *SAMHD1*-Gen und mit dem Gen des „proteins stimulator of interferon genes“ wurden entdeckt. Gemeinsam ist diesen genetischen Defekten, dass sie in den Prozess der Erkennung von intrazellulärer freier DNA involviert sind und im Resultat zu einer vermehrten Produktion von Typ-I-

Interferonen und der dadurch induzierten Genprodukte führen. Dies wiederum führt zu Autoinflammation und Autoimmunität, die diese Erkrankung charakterisieren. Die Aktivierung der Interferon-induzierten Gene steht unter der Kontrolle des JAK/STAT-Systems. JAK-Inhibitoren wurden daher mehrfach erfolgreich in der Behandlung von Typ-I-Interferonopathien eingesetzt. Die Erfahrungen mit diesen neuen Therapien wachsen stetig.

#### Schlüsselwörter

JAK-Inhibitoren · Mutation · Autosomal-dominant · Autoinflammation · Autoimmunität

### Familial chilblain lupus. Type 1 interferonopathy with model character

#### Abstract

Familial chilblain lupus belongs to the group of type 1 interferonopathies and is particularly characterized by typical skin manifestations and ischemia of the acra. There are various mutations that can lead to this autosomal dominant disease. A mutation in the *TREX-1* gene has been most frequently found; however, families with mutations in the *SAMHD1* gene and recently in the gene which codes for the stimulator of interferon genes (STING) protein were also described. A common feature of these genetic defects is that they are all involved in the process of detection of intracellular free DNA, which as a

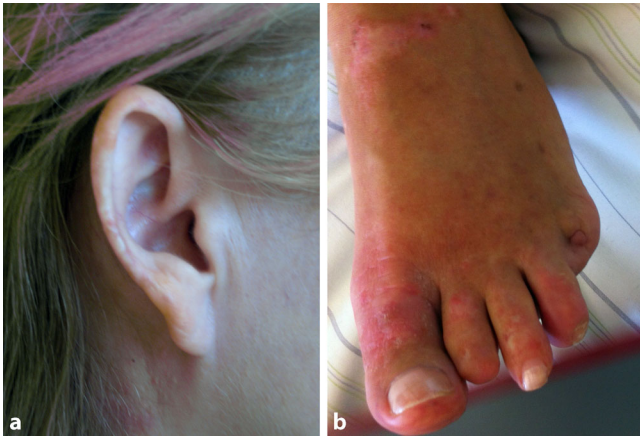
result leads to increased production of type 1 interferons and the induced gene products. This then leads to autoinflammation and autoimmunity, which is characteristic for the disease. The activation of interferon-induced genes is controlled by the JAK-STAT system; therefore, JAK inhibitors were successfully used in several cases to treat type 1 interferonopathies. Experience with this treatment modality is continuously growing.

#### Keywords

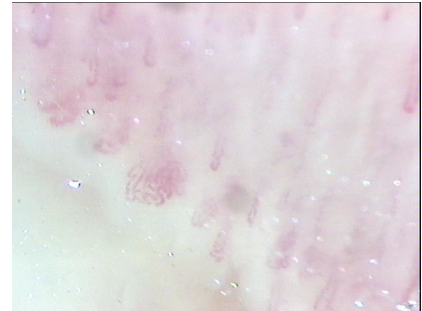
JAK inhibitors · Mutation · Autosomal dominant · Autoinflammation · Autoimmunity

samt 3 Familien nachgewiesen wurden [9–12]. Diese Mutation wird auch beim Aicardi-Goutières-Syndrom gefunden, einer genetischen Erkrankung des frühen Kindesalters, bei der eine schwere neurologische Störung im Vordergrund steht (Tab. 1). Die Kinder zeigen jedoch auch Lupus-ähnliche, autoimmune Phänomene wie Arthritis, Hepatopathie, Zytopenien, Nachweis von ANA sowie kalteinduzierte Chilblain-Läsionen an den Akren [13–15]. In einer Familie mit familiärem Chilblain-Lupus wurde eine Mutation im Gen des Mole-

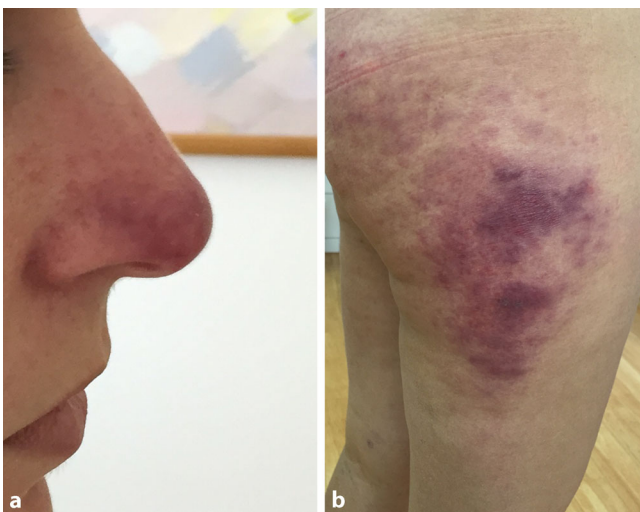
küls SAMHD1 („SAM domain und HD domain-containing protein 1“) nachgewiesen [16]. Beide Mutationen werden autosomal-dominant vererbt, und die Symptome treten jeweils schon in früher Kindheit auf. Das *TREX1*-Gen ist für den intrazellulären Abbau von DNA zuständig und verhindert dadurch das Auftreten von autoinflammatorischen, Lupus-ähnlichen Erkrankungen [17, 18]. SAMHD1 regelt den intrazellulären Abbau von deoxy-Nukleosid Triphosphat (dNTP) und RNA [19, 20]. Defekte in beiden Molekülen führen daher zu ei-



**Abb. 2** ◀ Ischämische Manifestationen einer Patientin (II.2 des Erbgangs) mit familiärem Chilblain-Lupus. **a** Substanzdefekte am Ohr. **b** Nagelverlust und Mutilationen der Zehen



**Abb. 3** ▲ Kapillarmikroskopisches Bild einer Patientin mit familiärem Chilblain-Lupus (II.2 des Erbgangs). Man erkennt multiple Büschelkapillaren und Verzweigungen



**Abb. 4** ◀ Hautefloreszenzen einer Patientin mit überwiegend kutaner Manifestation (Patientin III.2 des Erbgangs). Es zeigen sich **a** eine Rötung der Nasenspitze und **b** großflächige erythematöse Effloreszenzen am Gesäß und Oberschenkel

ner intrazellulären Akkumulation von Nukleinsäuren und somit zur Aktivierung des Systems der intrazellulären DNA-Erkennung mit dem Resultat der Produktion von Typ-I-Interferonen.

In der oben beschriebenen Familie fand sich erstmals die Auslösung eines familiären Chilblain-Lupus durch eine autosomal-dominante Mutation des STING-Moleküls, das weiter abwärts in der Signalkaskade der Induktion von Typ-I-Interferon liegt ([4]; ▣ **Abb. 5**). Die Mutation betrifft einen evolutionär hochkonservierten Anteil des Interface des Dimers für STING. An Position 166 kommt es zu einer Missense-Mutation Gly166Glu, also dem Austausch von Glycin gegen Glutamat. Diese Mutation kosegregiert mit dem Phänotyp des familiären Chilblain-Lupus in der betroffenen Familie. Es konnte nachgewiesen werden, dass Konfigurationsänderung durch die Mutation zu neuen, vorher

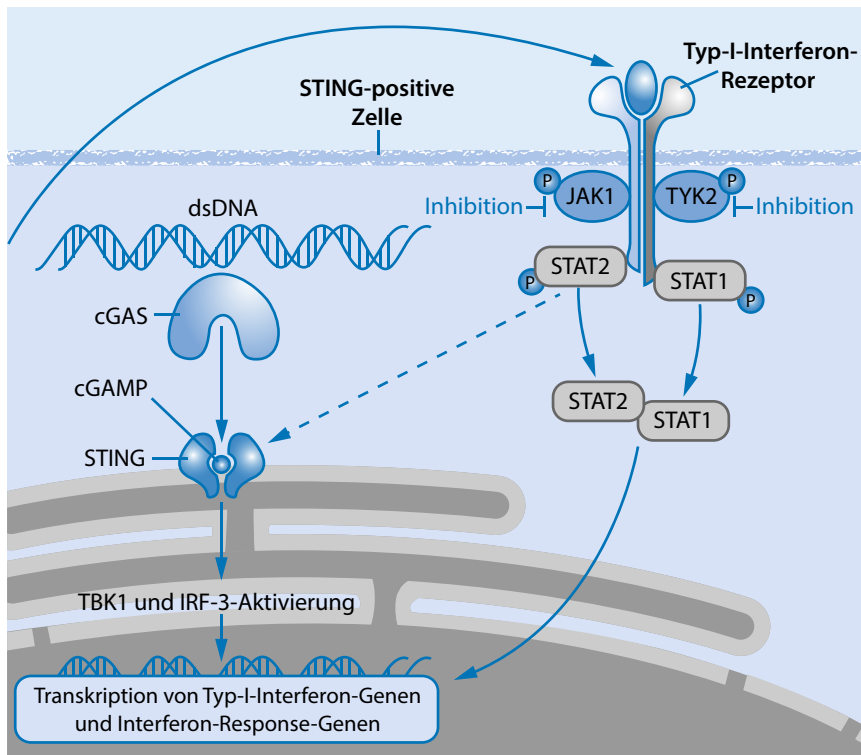
nicht existenten polaren Interaktionen der STING-Moleküle führt und somit das Dimer stabilisiert. Das Resultat ist eine Hochregulation von Interferon-stimulierten Genen in den betroffenen Patienten. In vitro zeigen Zellen, die mit dem Mutanten transfiziert worden waren, eine konstitutive Expression von IRF („Interferon regulatory factor“) und Interferon- $\beta$ , d. h. eine Expression dieser Moleküle ohne die beim Wildtyp notwendige Präsenz von cGAMP. Die aktivierende Mutation von STING führt daher zu einer dauerhaften Aktivierung des Typ-I-Interferonsystems mit dem klinischen Phänotyp des familiären Chilblain-Lupus.

Es ist bemerkenswert, dass eine STING-aktivierende Mutation in den spontanen Fällen des SAVI-Syndroms zu einem anderen klinischen Phänotyp führt. Die beschriebenen pädiatrischen Patienten mit SAVI haben v. a. eine

stärkere systemische Entzündung mit häufigem Fieber, interstitieller Lungenkrankung und einem klinischen Bild, das eine Granulomatose mit Polyangiitis vortäuschen kann [6, 7, 21, 22]. In der von dem Autor und Kooperationspartnern beschriebenen Familie wurde die konstitutive Expression von IRF und Interferon- $\beta$  in Zellen verglichen, je nachdem, ob sie mit der SAVI-Mutante N154S oder der Chilblain-Mutante G166E transfiziert worden waren. Es zeigt sich, dass die SAVI-Mutante eine noch stärkere konstitutive Expression als die Chilblain-Mutante induziert [4]. Die verschiedene klinische Ausprägung der beiden auf STING-Mutationen beruhenden Krankheitsbilder beruht daher wohl auf dem quantitativen Unterschied in der Aktivierung des Interferonsystems zwischen den beiden Mutationen.

» Die aktivierende Mutation von STING führt zur dauerhaften Aktivierung des Typ-I-Interferonsystems

Die Typ-I-Interferon-Gensignatur spielt auch beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) eine wichtige Rolle. So zeigt sich vermehrte Typ-I-Interferon-Expression in Blut, Haut und Synoviabiopsien von Patienten mit SLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen [23, 24]. Klinische Studien mit monoklonalen Antikörpern gegen Interferon- $\alpha$  haben signifikante therapeutische Ergebnisse erbracht und werden weiterentwickelt [25]. Interessanterweise haben Patienten



**Abb. 5** ▲ Schematische Übersicht über den Aktivierungsweg von Interferonen durch die Detektion von intrazellulärer Desoxyribonukleinsäure (Erläuterungen s. Text). (Nach Liu et al. [6])

mit SLE eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für heterozygote Varianten von TREX1. Diese tragen multifaktoriell zum klinischen Bild des SLE bei und können z. B. mit Hautbeteiligung und Photosensitivität assoziiert sein [26, 27]. Dies trifft auch für andere Enzyme zu, die in der Degradation von intrazellulärer DNA beteiligt sind. Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass Antimalariamittel, die therapeutisch beim SLE eine sehr wichtige Rolle spielen, in den Prozess der Erkennung von intrazellulärer DNA eingreifen können. An et al. [28] konnten zeigen, dass Chloroquin und Hydroxychloroquin cGAS, also das Molekül, das die intrazelluläre DNA erkennt und dann durch Bildung von cGAMP das STING-Molekül aktiviert, hemmen kann.

Wie oben beschrieben, weist der Pathomechanismus des familiären Chilblain-Lupus Verwandtschaft zum SLE auf und hilft daher auch, die Vorgänge bei dieser multifaktoriell und polygenetisch entstehenden Erkrankung besser zu verstehen.

### Therapeutischer Ansatz der JAK-Hemmung

Wie bereits dargelegt, steht die Induktion von Interferon-induzierten Genen auch unter der Kontrolle des JAK1- und STAT2-Systems (Abb. 5). JAK-Hemmung ist daher ein therapeutischer Ansatz, der pathophysiologisch abgeleitet werden kann. In vitro haben sich bereits in der Arbeit von Liu et al. [6] Effekte des JAK-Inhibitors Tofacitinib auf zellulärer Ebene gezeigt. Ich behandelte die beiden Patienten mit der schwersten Ausprägung des familiären Chilblain-Lupus der unter [4] beschriebenen Familie mit dem JAK-Hemmer Tofacitinib in einer Dosis von 5 mg p. o. 2-mal täglich. Die Therapie konnte aus Gründen der Verfügbarkeit des Medikaments nur für 14 Tage durchgeführt werden. Beide Patienten zeigten jedoch bereits nach wenigen Tagen ein komplettes Verschwinden der schmerzhaften Ischämiesymptomatik der Akren. Nach 12 Tagen war die vor der Therapie deutlich erhöhte Interferongensignatur bei beiden Patienten normalisiert [4].

Therapieversuche mit JAK-Inhibitoren wurden inzwischen bei verschiedenen anderen Typ-I-Interferonopathien publiziert, so bei 2 Patienten mit Aicardi-Goutières-Syndrom [29] und bei 3 Patienten mit SAVI-Syndrom [30]. Durchgehend zeigte sich ein klinisches Ansprechen. Im Rahmen der Therapie war eine Reduktion der durch die Mutation hochregulierten Interferongensignatur nachweisbar, dies war jedoch bei sequenzieller Messung unter einer längeren Therapie nicht immer anhaltend der Fall und außerdem teilweise nur inkomplett [31]. Sowohl Hochregulation der Interferongensignatur durch interkurrente Infekte [29] wie auch gegenregulatorische Mechanismen der Interferonproduktion, die letztendlich Infekte verhindern helfen, wurden diskutiert [29].

» JAK-Hemmung ist ein therapeutischer Ansatz, der pathophysiologisch abgeleitet werden kann

Schließlich werden JAK-Inhibitoren auch bei verschiedenen nichtmonogenetischen Autoimmunerkrankungen erprobt. Die Datenbank [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) weist 2 Phase-II-Studien zum SLE mit den JAK-Inhibitoren Tofacitinib und 1 zu Baricitinib auf. Bei nichtereditärem Chilblain-Lupus [32] wie auch bei therapierefraktärer Dermatomyositis [33] sind erfolgreiche Einzelfallberichte mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib beschrieben. JAK-Inhibitoren haben des Weiteren gezeigt, dass sie bei Alopecia areata wirksam sein können [34]. Tofacitinib wird in dieser Indikation sowohl systemisch als auch als lokale Therapie in Studien erprobt ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### Fazit für die Praxis

- Der familiäre Chilblain-Lupus ist eine Erkrankung aus der neuen Gruppe der Typ-I-Interferonopathien, die auch die Erwachsenenrheumatologen beschäftigt.

- Das klinische Bild ist charakteristisch und wird geprägt von schweren akralen Manifestationen der Chilblains sowie ischämiebedingten Substanzdefekten.
- Aus dem Verständnis der durch die jeweiligen Mutationen ausgelösten pathophysiologischen Mechanismen, die schließlich alle zu einer vermehrten Produktion von Typ-I-Interferonen führen, lassen sich Rückschlüsse auf das Entstehen von Autoinflammation und Autoimmunität ziehen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. C. Fiehn

ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden  
 Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden,  
 Deutschland  
 c.fiehn@acura-kliniken.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Fiehn gibt an, dass er Vortragshonorare von Pfizer erhält.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Crow YJ (2011) Type I interferonopathies: A novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1238:91–98
2. Rodero MP, Crow YJ (2016) Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med* 213:2527–2538
3. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Kretschmer S et al (2015) Type I interferonopathies: An expanding disease spectrum of immunodysregulation. *Semin Immunopathol* 37:349–357
4. König N, Fiehn C, Wolf C et al (2016) Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis* 76(2):468–472
5. Padeh S, Gerstein M, Greenberger S, Berkun Y (2013) Chronic chilblains: The clinical presentation and disease course in a large paediatric series. *Clin Exp Rheumatol* 31:463–468
6. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al (2014) Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 371:507–518
7. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Crestani B, Belot A, Thivolet-Béjui F, Secq V, Ménard C, Reynaud-Gaubert M, Reix P (2016) Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 Mutation). *Chest* 150:e65–e71
8. Gray EE, Treuting PM, Woodward JJ, Stetson DB (2015) Cutting Edge: cGAS is required for lethal autoimmune disease in the Trex1-deficient mouse model of Aicardi-Goutières syndrome. *J Immunol* 195:1939–1943
9. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H, Rüschemdorf F, Stein A, Pfeiffer C, Ballarini A, Gahr M, Hubner N, Linné M (2006) Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet* 79:731–737
10. Rice G, Newman WG, Dean J, Patrick T, Parmar R, Flintoff K, Robins P, Harvey S, Hollis T, O'Hara A, Herrick AL, Bowden AP, Perrino FW, Lindahl T, Barnes DE, Crow YJ (2007) Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutières syndrome. *Am J Hum Genet* 80:811–815
11. Günther C, Berndt N, Wolf C, Lee-Kirsch MA (2015) Familial chilblain lupus due to a novel mutation in the exonuclease III domain of 3' repair exonuclease 1 (TREX1). *JAMA Dermatol* 151:426–431
12. Günther C, Hillebrand M, Brunk J, Lee-Kirsch MA (2013) Systemic involvement in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol* 69:e179–e181
13. Aicardi J, Goutières F (1984) A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 15:49–54
14. Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, Innes AM, Engel K, Hunger S, Borozdin W, Mah JK, Ungerath K, Walkenhorst H, Richardt HH, Buckard J, Bevo A, Siegel C, von Stülpnagel C, Ikonomidou C, Thomas K, Proud V, Niemann F, Wieczorek D, Häusler M, Niggemann P, Baltaci V, Conrad K, Lebon P, Lee-Kirsch MA (2010) Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1469–1477
15. Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Hiragi N, Hiragi T, Ohshima Y, Heike T (2013) Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutières syndrome/familial chilblain lupus. *Rheumatology (Oxford)* 52:406–408
16. Ravenscroft JC, Suri M, Rice GI, Szykiewicz M, Crow YJ (2011) Autosomal dominant inheritance of a heterozygous mutation in SAMHD1 causing familial chilblain lupus. *Am J Med Genet A* 155(A):235–237
17. Grieves JL, Fye JM, Harvey S, Grayson JM, Hollis T, Perrino FW (2015) Exonuclease TREX1 degrades double-stranded DNA to prevent spontaneous lupus-like inflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:5117–5122
18. Rice GI, Rodero MP, Crow YJ (2015) Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. *J Clin Immunol* 35:235–243
19. Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, Medzhitov R (2008) Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell* 134:587–598
20. Kretschmer S, Wolf C, König N, Staroske W, Guck J, Häusler M, Luksch H, Nguyen ALA, Kim B, Alexopoulou D, Dahl A, Rapp A, Cardoso MC, Shevchenko A, Lee-Kirsch ME (2015) 1SAMHD1 prevents autoimmunity by maintaining genome stability. *Ann Rheum Dis* 74:e17
21. Munoz J, Rodière M, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Ojageer A, Rice GI, Rozenberg F, Crow YJ, Bessis D (2015) Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy: A mimic of childhood Granulomatosis with Polyangiitis. *JAMA Dermatol* 151:872–877
22. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, Goudin N, Frémond ML, Nitschke P, Molina TJ, Blanche S, Picard C, Rice GI, Crow YJ, Manel N, Fischer A, Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F (2014) Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest* 124:5516–5520
23. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G et al (2003) Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2610–2615
24. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E et al (2014) Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheum* 66:1583–1595
25. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, Drappa J, Wang L, Greth W (2016) CD1067 study investigators. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 75:1909–1916
26. Günther C, Schmidt F, König N, Lee-Kirsch MA (2016) Type I interferonopathies. Systemic inflammatory diseases triggered by type I interferons. *Z Rheumatol* 75:134–140
27. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, Senenko L, Engel K, Lee YA, de Silva U, Bailey SL, Witte T, Vyse TJ, Kere J, Pfeiffer C, Harvey S, Wong A, Koskenmies S, Hummel O, Rohde K, Schmidt RE, Dominiczak AF, Gahr M, Hollis T, Perrino FW, Lieberman J, Hübner N (2007) Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 39:1065–1067
28. An J, Woodward JJ, Sasaki T, Minie M, Elkon KB (2015) Cutting edge: Antimalarial drugs inhibit IFN- $\beta$  production through blockade of cyclic GMP-AMP synthase-DNA interaction. *J Immunol* 194:4089–4093
29. Tüngler V, König N, Günther C, Engel K, Fiehn C, Smitka M, von der Berner HMR, Lee-Kirsch MA (2016) Response to 'JAK inhibition in STING-associated interferonopathy' by Crow et al. *Ann Rheum Dis* 75:e76
30. Frémond M-L, Rodero MP, Jeremiah N et al (2016) Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol* 138:1752–1755
31. Rodero MP, Frémond ML, Rice GI, Neven B, Crow YJ (2016) JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis* 75:e75
32. Wenzel J, van Holt N, Maier J, Vonnahme M, Bieber T, Wolf D (2016) AK1/2 inhibitor Ruxolitinib controls a case of chilblain lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol* 136:1281–1283
33. Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, Wolf D, Bieber T, Wenzel J (2014) Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 371:2537–2538
34. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y et al (2015) Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* 2:351–355