

膠原病 Journal Club 2022/5/24 by K. Ohmura

Arthritis & Rheumatology

Vol. 74, No. 5, May 2022, pp 735-751

DOI 10.1002/art.42087

© 2022 American College of Rheumatology. This article has been contributed to by U.S. Government employees and their work is in the public domain in the USA.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS

Kader Cetin Gedik,¹ Lovro Lamot,² Micol Romano,³ Erkan Demirkaya,³ David Piskin,⁴ Sofia Torreggiani,⁵

CANDLE: chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature

PRAAS: proteasome-associated autoinflammatory syndrome

SAVI: stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy

AGS: Aicardi-Goutières syndrome

中條・西村症候群（指定難病268）

なかじょうにしむらしょうこうぐん

CANDLE類縁疾患

1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体劣性遺伝性である。1939年の中條、1950年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに30例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例がJMP症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードするPSMB8遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。

2. 原因

PSMB8遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。



<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條・西村症候群の診断を行う

1. 臨床症状
 1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症)
 2. 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬季に出現)
 3. 繰り返す弛張熱 (周期熱) (必発ではない)
 4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出没 (環状のこともある)
 5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
 6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
 7. 肝脾腫
 8. 大脳基底核石灰化

2. *PSMB8*遺伝子解析

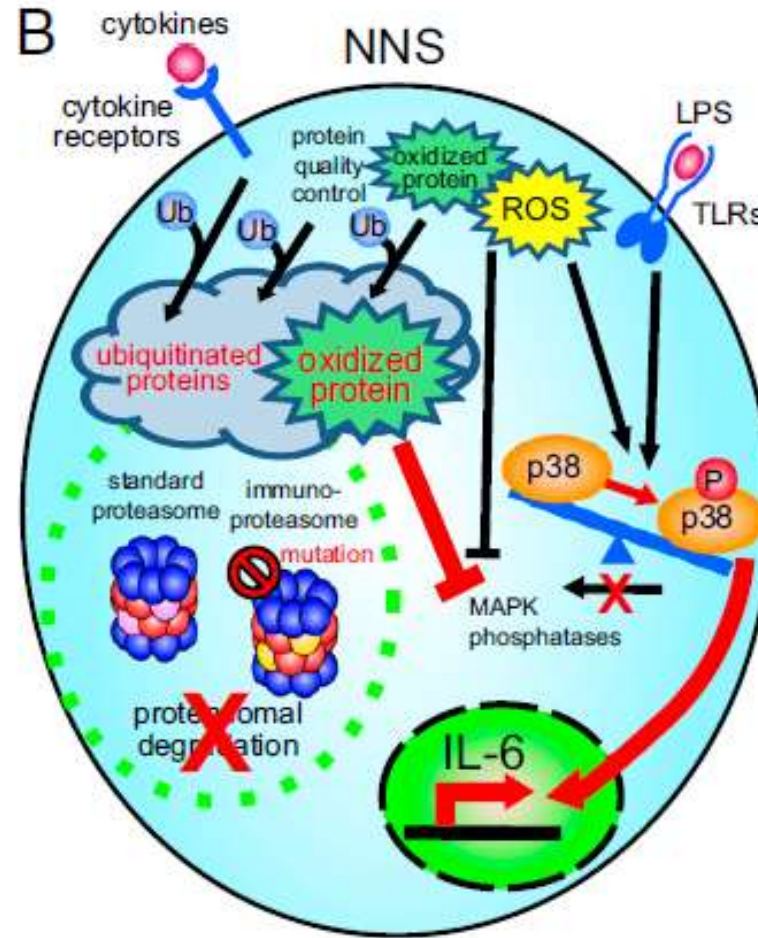
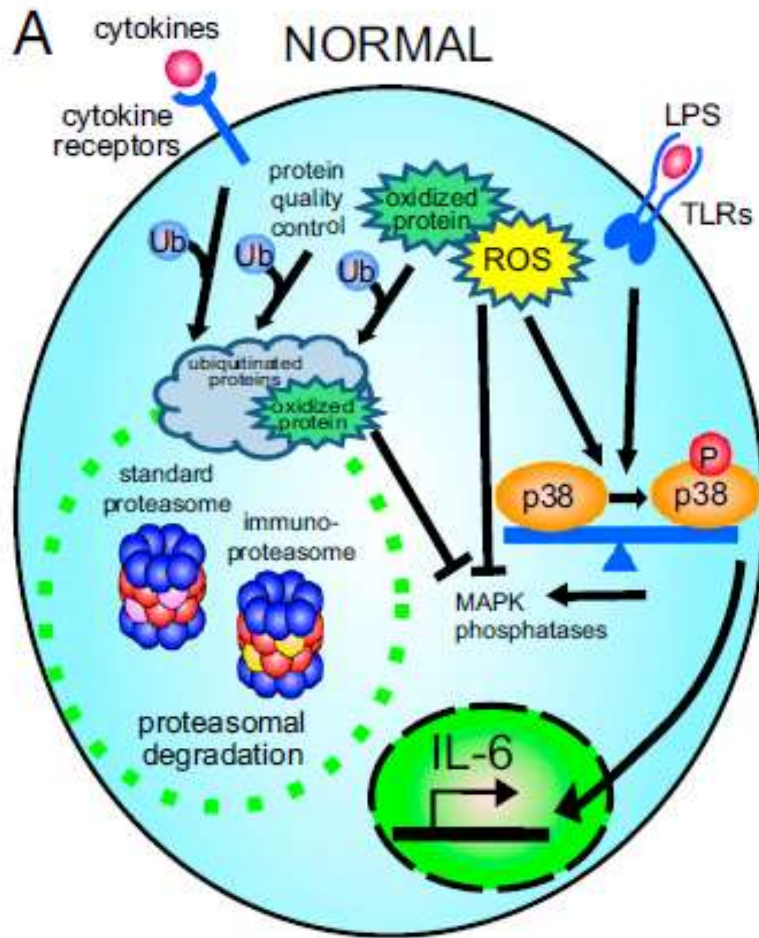
Arima et al. www.pnas.org/cgi/content/short/1106015108

<診断のフローチャート>

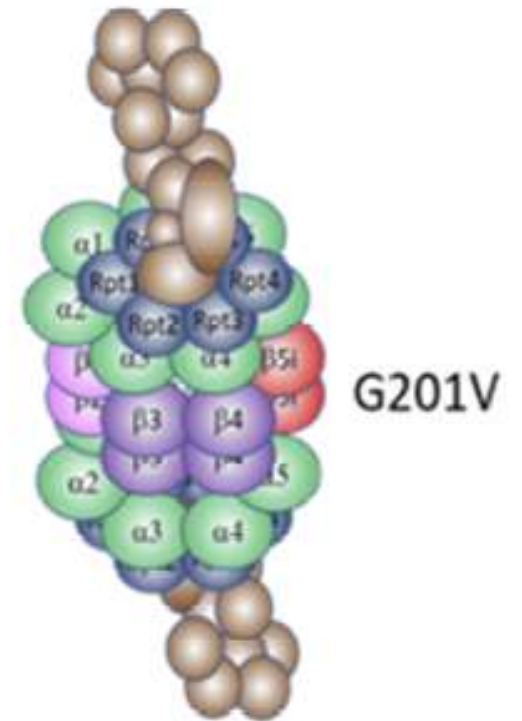
- 1) 臨床症状の5項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條・西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8*遺伝子解析を行う。
- 2) Definite : *PSMB8*遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記5項目以上陽性でなくても診断確定。
- 3) Probable : *PSMB8*遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする。

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4583>

中條・西村症候群の原因と病態生理



Nakajo-Nishimura Syndrome



中條・西村症候群とCANDLE症候群の比較

Table 2 Comparison of clinical characteristics among three PSMB8-related diseases

Characteristics	NNS	JMP	CANDLE
Fever	+	-	+
Pernio-like rash	+	-	+
Erythema nodosum	+	+	+
Elongated clubbed finger	+	+	+
Lipomuscular dystrophy	+	++	+
Hepatosplenomegaly	±	+	+
Basal ganglia calcification	±	+	±
Seizure	-	+	-
Joint contracture	+	+++	-
Anemia	±	++	+

Abbreviations: NNS, Nakajo–Nishimura syndrome; JMP, joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy; CANDLE, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature.

CANDLE症候群8例の遺伝子変異

patient #	Gene 1 mutation	Gene 2 mutation
1	PSMB4	PSMB8
2	PSMA3	PSMB8
3	PSMA3	PSMB4
4	PSMB9	PSMB4
5	PSMB9	PSMB4
6	PSMB8	PSMB4
7	PSMB8	PSMB4
8	POMP	

アイカルディ・ゴートイ工症候群(AGS)(平成21年度)

あいかるでい・ごーていえしょうこうぐん (Aicardi-Goutières syndrome; AGS)

[研究班名簿](#) [一覧へ戻る](#)

1. 概要

遺伝的に複合的な常染色体劣性遺伝性の疾患である。家族性の幼児期に見られる脳症で、脳内石灰沈着と髄液細胞数上昇があり、偽先天性トキソプラズマ脳症あるいは偽TORCH症候群とも呼ばれる。Cree脳症 (vanishing white matter) も同一範疇である。

2. 疫学

世界で100例以上の患者の報告があるが、国内での患者数は不明。

3. 原因の解明

これまでに、原因遺伝子別に5つのサブグループ (AGS1-AGS5) に分類されている。AGS1はTREX1遺伝子 (3p21.3-p21.2) 変異による。AGS2はRNASEH2B遺伝子 (13q)、AGS3はRNASEH2C遺伝子 (11q13.2)、AGS4はRNASEH2A遺伝子 (19p13.13)、AGS5はSAMHD1遺伝子 (第20染色体) の変異によっておこる。同じ変異で優性遺伝となることもある。TREX1変異が最も重症型になる。

4. 主な症状

胎生期ウイルス感染様の表現形をとる。乳児期に重篤な神経症状を示し、進行性の小頭症、痙縮、ジストニア姿勢、高度の精神発達遅滞がみられ、小児期早期に死亡する。画像では脳萎縮、白質ジストロフィー、頭蓋内石灰化 (基底核その他) があり、検査では慢性的な髄液リンパ球増多、髄液中のインターフェロンαとネオプテリンの増加がみられる。感染指標には異常がない。

SAVI :

STINGの点変異に起因する常染色体顕性の遺伝性自己炎症性疾患。

SAVI型の恒常活性化体のSTINGが発現してしまうことで、恒常的なI型インターフェロンの産生、全身性の炎症、特に皮膚炎、間質性肺炎を呈する。肺高血圧症の発症も特徴的。

JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies

Gina A. Montealegre Sanchez,¹ Adam Reinhardt,² Suzanne Ramsey,³ Helmut Wittkowski,⁴ Philip J. Hashkes,⁵ Yackov Berkun,⁶

J Clin Invest. 2018;128(7):3041-3052

10 patients with CANDLE, 4 patients with SAVI, and 4 patients with other interferonopathies were enrolled.

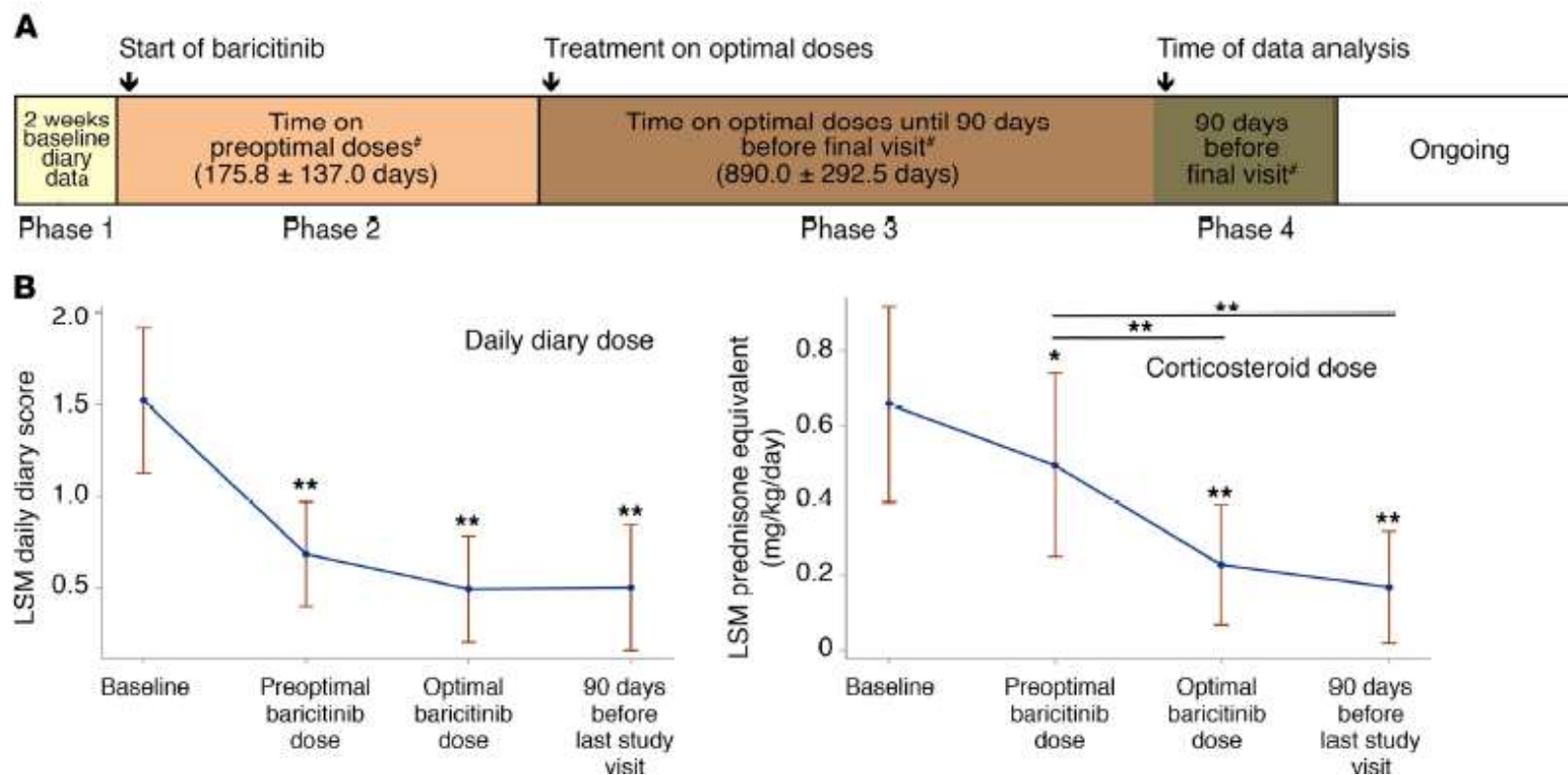


Table 2. Primary benefit assessment

Patient ID	Primary benefit ^a (DDS) response	Secondary benefit ^b (corticosteroids) response	Remission ^c
CANDLE (<i>n</i> = 10)	8/10 (80%)	8/9 (89%)	5/10 (50%)
SAVI (<i>n</i> = 4)	3/4 (75%)	0/1 (0%)	0/4 (0%)
Other ^d (<i>n</i> = 4)	1/4 (25%)	2/4 (50%)	0/4 (0%)
All (<i>n</i> = 18)	12/18 (67%)	10/14 (71%)	5/18 (28%)

^aDiary score reduction criteria include a mean daily diary score <0.5 for CANDLE and other interferonopathies or <1 for SAVI. ^bPrednisone reduction criterion is at least a 50% decrease from baseline or <0.15 mg/kg/day. ^cRemission criteria include a mean diary score <0.15, no prednisone, and a CRP <5 mg/l. ^dTwo patients (pts.), O1 and O3, discontinued treatment after 244 and 98 days on the program, respectively.

2021 EULAR/ACR Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS

4つのoverarching principleと17のpoints to considerからなる

Table 1. Points to consider for the diagnosis, treatment, and long-term monitoring of patients with type I interferonopathies, CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS*

	LoE and GoR, C/S/AGSt	LoA (0–10), mean ± SD
Overarching principles		
A. Patients with autoinflammatory interferonopathies CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS present with chronic systemic and organ-specific inflammation; when untreated, chronic inflammation results in progressive organ damage, early morbidity, and increased mortality.	4C/4C/4C	9.8 ± 0.7
B. A confirmed genetic diagnosis is required to make the diagnosis of CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS, which facilitates initiation of targeted treatments, genetic counseling, screening for complications, and informs prognosis.	5D/5D/4C	9.5 ± 1.0
C. The goal of treatment of type I interferonopathies is to reduce systemic and organ inflammation to prevent or limit the development of and/or the progression of organ injury and damage, and to improve quality of life.	2B/2B/2B	9.8 ± 0.5
D. In CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS, long-term monitoring of disease activity, organ-specific injury/damage and of treatment related complications is required and involves a multidisciplinary team.	5D/5D/4C	9.9 ± 0.3

- A. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGSは**治療**しないと、進行性の臓器障害、早期の病状悪化、死亡率の上昇をきたす
- B. 遺伝子による診断**が必要であり、それにより標的を絞った治療、遺伝カウンセリング、合併症スクリーニング、予後予測がやりやすくなる
- C. I型インターフェロノパチーの**治療目標**は、全身性および臓器の炎症を抑制することで、臓器障害の発生や悪化を防止し、QOLを向上させることである
- D. 長期にわたる疾患活動性、臓器障害および治療に関連した合併症のモニタリングが必要であり、**多職種チーム**による介入が必要である

Individual points to consider

I. Points to consider for diagnostic evaluation

1. Patients presenting with unexplained systemic inflammation (including elevations of CRP, ESR, and/or an IFN signature) and clinical features† that include rashes, lipodystrophy, musculoskeletal, neurologic, pulmonary, and metabolic findings should receive a prompt diagnostic workup for CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS comprising:
 - Genetic evaluation.
 - Clinical evaluation focusing on the extent of inflammatory organ involvement.
 - Screening for disease-related comorbidities.
2. Patients with clinical symptoms of CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS who do not carry any of the disease-causing mutations described here should be referred to specialty/research centers that can guide further workup and treatment.

<一般的な話です>

1. 原因不明の炎症、皮疹、脂肪萎縮症、筋骨格系、神経、肺疾患があれば、すぐにCANDLE, SVI, AGSの診断のため
 - 遺伝子検査
 - 炎症臓器の広がりについて注意して評価
 - 疾患に関係した合併症のスクリーニングを行う
2. 遺伝子検査で異常がないが、臨床的にCANDLE/PRAAS, SAVI, AGSを疑えば、専門病院へ送る

Genetic evaluation

3. Mutations in the following disease-causing genes should be included in the genetic analyses:

- CANDLE/PRAAS: *PSMB8*, *PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*, *POMP*, and *PSMG2*.
- SAVI: *STING1* (previously *TMEM173*).
- AGS: *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *LSM11B*, and *RNU7-1B*.

4. Genetic mimics of CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS are recognized and should be included in the diagnostic workup (a non-exhaustive list is below for reference):

- For CANDLE-like conditions: splice variants in *IKBKKG*, frameshift mutations in *SAMD9L*, and recessive mutations in *RNASEH2 (A, B, C)*.
- For SAVI-like conditions: *TREX1*, *ADA2*, and *COPA*.
- For AGS-like conditions: *RNASET2*.

3. 遺伝子検査では以下の遺伝子を解析すること

CANDLE/PRAAS: **PSMB8**, **PSMA3**, **PSMB4**, **PSMB9**, **PSMB10**, **POMP**, and **PSMG2**.

- SAVI: **STING1** (previously *TMEM173*).
- AGS: **TREX1**, **RNASEH2A**, **RNASEH2B**, **RNASEH2C**, **SAMHD1**, **ADAR1**, **IFIH1**, **LSM11**, and **RNU7-1**.

4. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGSの類似疾患の遺伝子変異として以下も含める

- For CANDLE-like conditions: splice variants in **IKBKKG**, frameshift mutations in **SAMD9L**, and recessive mutations in **RNASEH2 (A, B, C)**.
- For SAVI-like conditions: **TREX1**, **ADA2**, and **COPA**.
- For AGS-like conditions: **RNASET2**.

下線はかずさでカバーできない遺伝子

(参考)

かずさDNA研究所の遺伝学的検査リストの中から「遺伝性自己炎症疾患遺伝子検査」を選択すると以下を測定
ADA2, **NLRC4**, **TNFAIP3**, **RNASEH2A**, **SAMHD1**, **RNASEH2B**, **RNASEH2C**, **TREX1**, **IFIH1**, **ADAR**,
MEFV, **TNFRSF1A**, **NLRP3**, **NLRP12**, **MVK**, **PLCG2**, **NOD2**, **STING1**, **PSMB8**, **PSMA3**, **PSMB4**, **PSMB9**, **POMP**

青字は上記の調べるべき遺伝子

Clinical evaluation (see also Tables 3 and 4)

5. In patients with suspected CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS, assessment for disease- and treatment-related comorbidities should include screening for:

- *Skin manifestations*: nodular rashes, violaceous annular rashes, panniculitis, lipodystrophy, or vasculopathic skin lesions.
- *Neurologic manifestations*: intracerebral calcifications, leukoencephalopathy, progressive microcephaly, or cerebral atrophy.
- *Pulmonary manifestations*: interstitial lung disease/pulmonary hypertension.
- *Hepatic manifestations*: hepatic steatosis, hepatitis, hepatosplenomegaly.
- *Metabolic manifestations*: hypertension, hyperlipidemia, glucose intolerance (=metabolic syndrome).
- *Musculoskeletal manifestations*: arthritis, contractures, and myositis.
- *Growth and development*: growth retardation, osteoporosis, bone development delay, pubertal delay.
- *Hematologic manifestations*: cytopenias (e.g., more specifically lymphopenia, thrombocytopenia).
- *Ophthalmologic manifestations*: episcleritis, keratitis, retinopathy, glaucoma.
- *Cardiac manifestations*: cardiomyopathy.

5. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGSを疑えば、以下の症状・検査異常のスクリーニングを行う

皮膚所見： 結節性皮疹、紫色の環状皮疹、脂肪織炎、脂肪委縮、血管炎所見

神経所見： 頭蓋内石灰化、白質脳症、進行性小頭症、大脳委縮

呼吸器所見： 間質性肺疾患/肺高血圧症

肝所見： 脂肪肝、肝炎、肝脾腫

代謝所見： 高血圧、高脂血症、糖尿病

筋骨格系所見： 関節炎、関節拘縮、筋炎

成長所見： 成長遅滞、骨粗鬆症、骨発達遅延、性徴遅延

血液所見： 血球減少（リンパ球減少、血小板減少）

眼所見： 上強膜炎、角膜炎、網膜症、緑内障

心臓所見： 心筋症

6. Neuroimaging should be performed in individuals with suspected neurologic symptoms.
 - MRI best identifies white and grey matter changes.
 - CT is generally more sensitive for detecting cerebral calcification and can be considered when calcium-sensitive modalities on MRI are not available or do not detect calcifications.
7. In patients with presumed CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS, tissue sampling as appropriate (e.g., CSF if neurologic involvement is suspected, or lesional skin biopsies) may support the diagnosis.
8. All patients should undergo a basic immunodeficiency workup that includes a history of infections, lymphocyte subsets, and immunoglobulin levels, as a minimum.

6. 神経系の画像検査を行う

- MRI
- CT

7. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGSを疑えば、髄液検査や皮膚生検は診断の助けになる

8. すべての患者が**免疫不全のworkup**を行うべきである。

すなわち、感染症歴、リンパ球サブセット、免疫グロブリンを最低限。

II. Points to consider for treatment

9. Treatment of patients with CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS should be aimed at achieving disease control or low disease activity to prevent progression of organ damage.
For patients with SAVI and CANDLE/PRAAS, disease control should be maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids.
10. JAKIs are of benefit for improving symptoms¶ in CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS.
11. In patients with CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS on JAKI, screening for treatment-related comorbidities is important. We currently recommend monitoring for BK viral loads in urine and blood to prevent viral organ injury such as nephropathy.
12. Glucocorticoids are of benefit for improving symptoms¶ in CANDLE/PRAAS or SAVI. Chronic glucocorticoids do not improve the neurologic features of AGS although acute courses of glucocorticoids may be useful for the treatment of non-CNS inflammatory conditions.

II. 治療に関する注意点

9. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS患者の治療は臓器障害の進行を食い止めるために、疾患活動性をできる限り低く抑制するべきである。
SAVIとCANDLE/PRAAS患者においては、出来る限り少ない**ステロイド**量で疾患活動性を維持すべきである
10. CANDLE/PRAAS, SAVI, AGS患者においては、**JAK阻害薬**が有用である
11. JAK阻害薬治療中の患者では、尿中および血中**BKウイルス量のモニタリング**を行い、腎障害などの臓器障害をおこさないように注意する。
12. ステロイドはCANDLE/PRAAS, SAVI患者の症状の改善に有用である。**AGS患者にはステロイド治療は神経所見の改善にはつながらず**、中枢神経以外の炎症所見の改善には有用かもしれない。

III. Points to consider for long-term monitoring and management

Disease related comorbidities and disease progression

13. A multidisciplinary management team is required for optimal care of patients with CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS, that is customized based on patient's disease manifestations.
14. Disease activity and burden of disease should be monitored regularly depending on disease activity and severity (see Table 4).
 - Symptom control can be monitored by assessing disease-specific symptoms[¶] using validated patient reported outcome and quality of life assessments, and by recording missing school or workdays.
15. Disease and development of children should be monitored at each visit.

III. 長期モニタリングと治療に関する注意点

13. 病状に応じた最良のケアを患者に提供するために、多職種チームによるアプローチが必要である
14. 定期的な疾患活動性および重さをモニターすべきである
15. 外来毎に疾患の状態と、子供の成長をモニターすべきである

Risk of COVID-19

16. At the time of writing, there is no evidence to suggest that risks to patients with CANDLE/PRAAS, SAVI, or AGS of COVID-19 are any different from the healthy population. Therefore, treatment for interferonopathy should not be stopped unless a specific contraindication to ongoing treatment arises.

Vaccinations

17. Generally, for CANDLE/PRAAS and SAVI all routine vaccines (live and killed) are indicated when not receiving immunosuppressive treatments or glucocorticoids, although this should be considered on a case-by-case basis.

COVID-19のリスク

16. 現時点でCOVID-19のリスクが健常者と比較して上昇するというエビデンスはないため、現在の治療が禁忌にあたるような問題が生じない限り、**治療は決して中断してはならない。**

ワクチン

17. ステロイドや免疫抑制薬を使用していなければ、すべてのワクチン（生ワクチン含む）を投与すべきであるが、この問題は**ケースバイケースで考える**べき問題である。

Table 2. 鑑別のために調べるべき遺伝子リストです

Table 3. 臨床の特徴を表にしたもの

Table 4. モニタリング項目とその頻度

上記がTableにまとめられています。容量の関係で、ここでは省略しています。

本日のエッセンス

- CANDLE/PRAAS（中條・西村症候群を含む）の凍瘡様皮疹、長く節くれだった指、上半身中心の脂肪委縮、周期熱の特徴を覚える。皮膚筋炎の中に混じっているかも。成人発症あり。
- CANDLE/PRAASを疑ったら、かずさDNA研究所の「遺伝性自己炎症疾患遺伝子検査」をオーダー（PSMB8を含み広くカバーしている）
- 治療はステロイドとJAK阻害薬
- SAVI、AGSは乳幼児期発症疾患だが、Interferonopathyとして重要。