

Autoinflammatorikus kórképek



Szamosi Szilvia

egyetemi docens

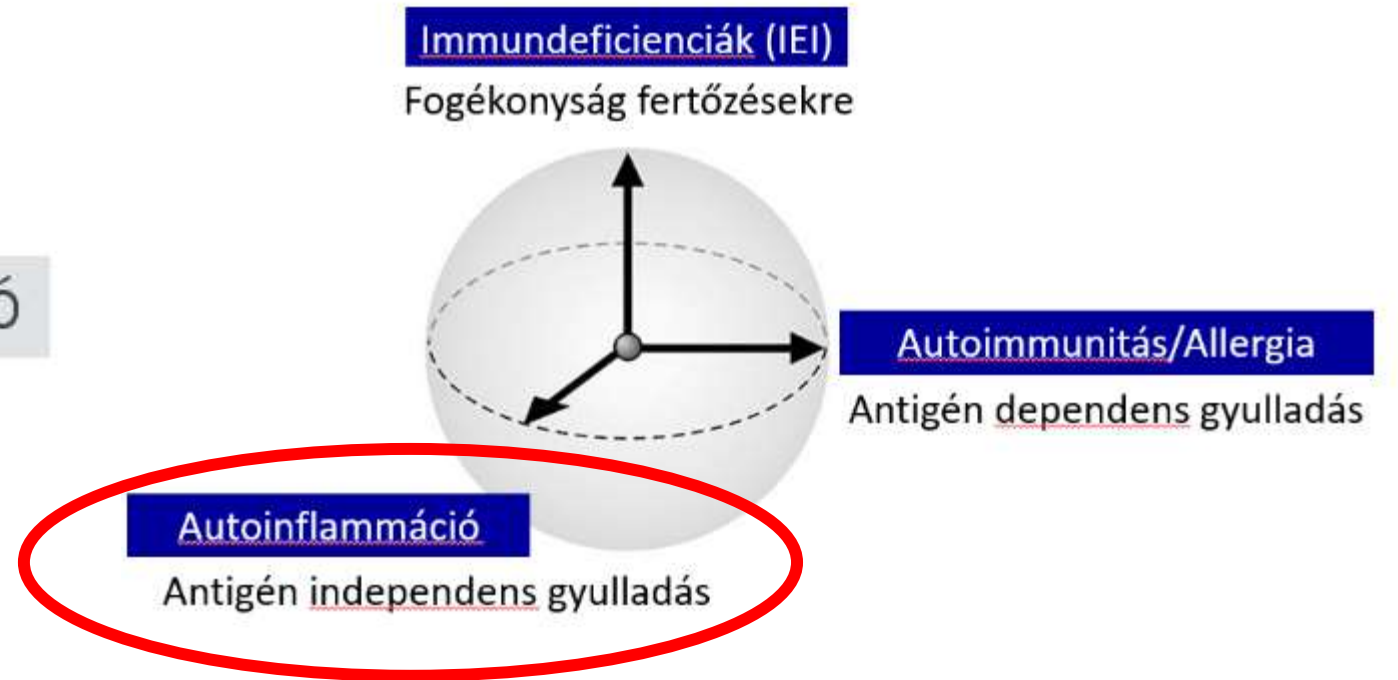
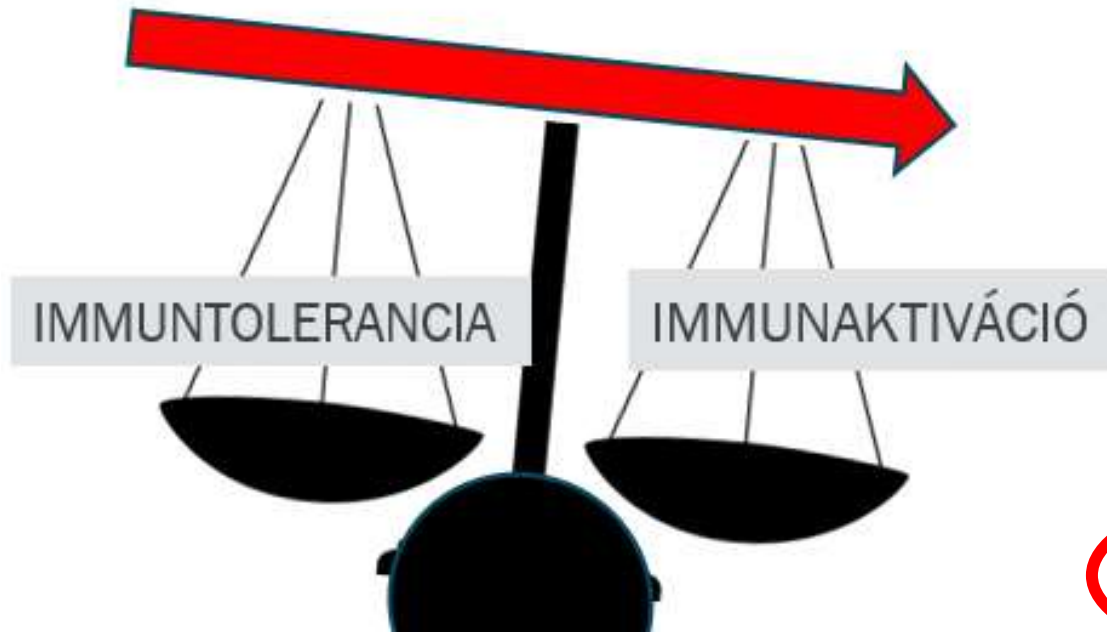
Debreceni Egyetem, ÁOK, Reumatológiai Tanszék

Reumatológiai és Immunológiai Klinika



**IMMUNOLÓGAI ALAPFOLYAMATOK MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSAI ÉS EGYÉB
ÉRDEKESSÉGEK AZ IMMUNOLÓGIA TERÜLETÉN
2025.11.13, Budapest**

Az immundiszfunkció 3 tengelye



Autoinflammáció: történeti áttekintést

Heberden: első esetismertetés (1802)

MEFV gén (1997) → Inflammaszóma (2012) → Next-generation sequencing (2008-)

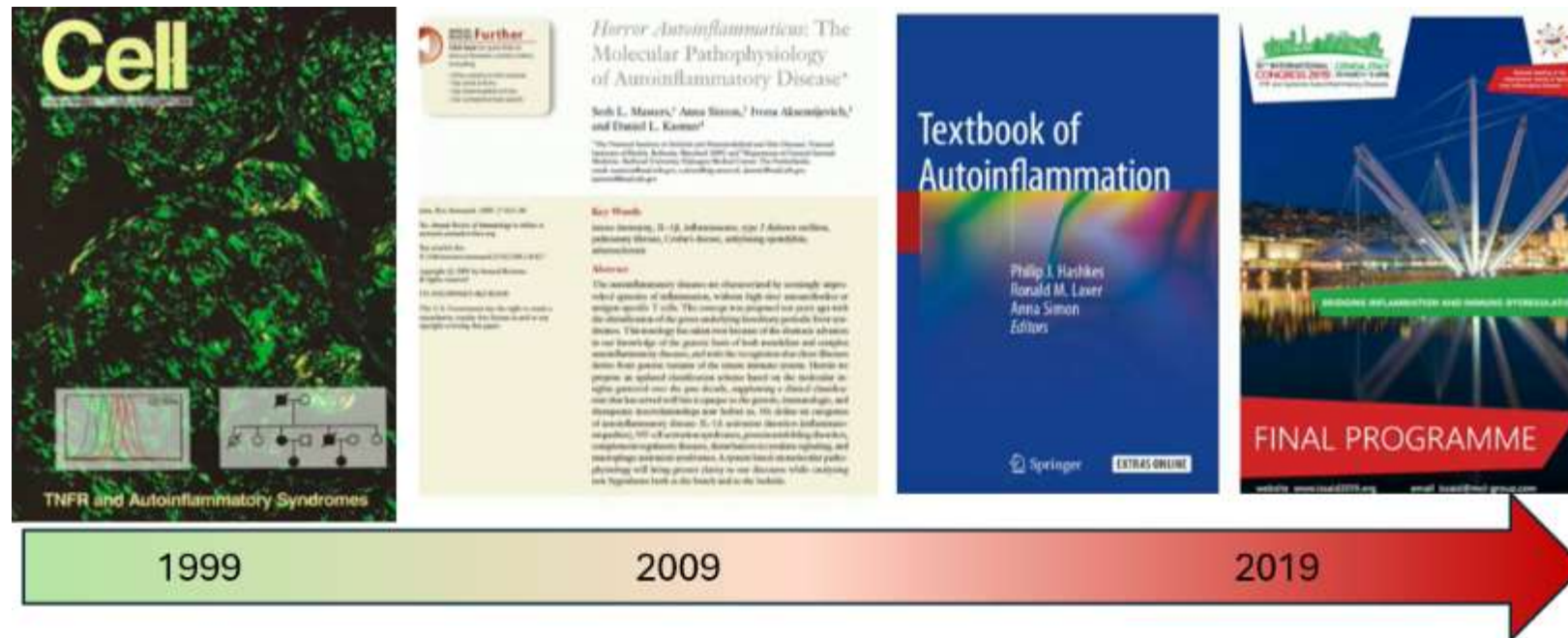


Újfajta öröklésmenetek:

- Digénes
- Szomatikus (postzygoticus) génmutációk



Felnőttkori/időskori formák (monogénus)



Az autoinflammatorikus betegségek jellemzői

Legfontosabb megállapítások:

Az autoinflammáció fő jellegzetessége **a természetes (innate) immunválasz** kóros aktivációja

Prevalencia: tág határok között változik, kezdve az extrém ritka monogénes kórképektől a felnőttkorban gyakori, népbetegségnek számító köszvényig

A **diagnózis sokszor késik**: kórképek raritása, a klinikai tünetek sokszínűsége és aspecifitása miatt

Autoimmun betegségek

Adaptív immunválasz

Késleltetett
Memória
Patológiás autoantitestek

Autoantitest termelés



T-lymphocyták (celluláris)



B-lymphocyták (humorális)

- IFN- γ és IL-17 vezérelt
- Karakterisztikus autoantitestek jelenléte

Autoinflammatorikus betegségek

Innate immunválasz

Azonnali
Mintázatfelismerés
Inflammatorikus citokinek

Diszregulált citokin termelés



Macrophagok



Monocyták



Neutrophilek

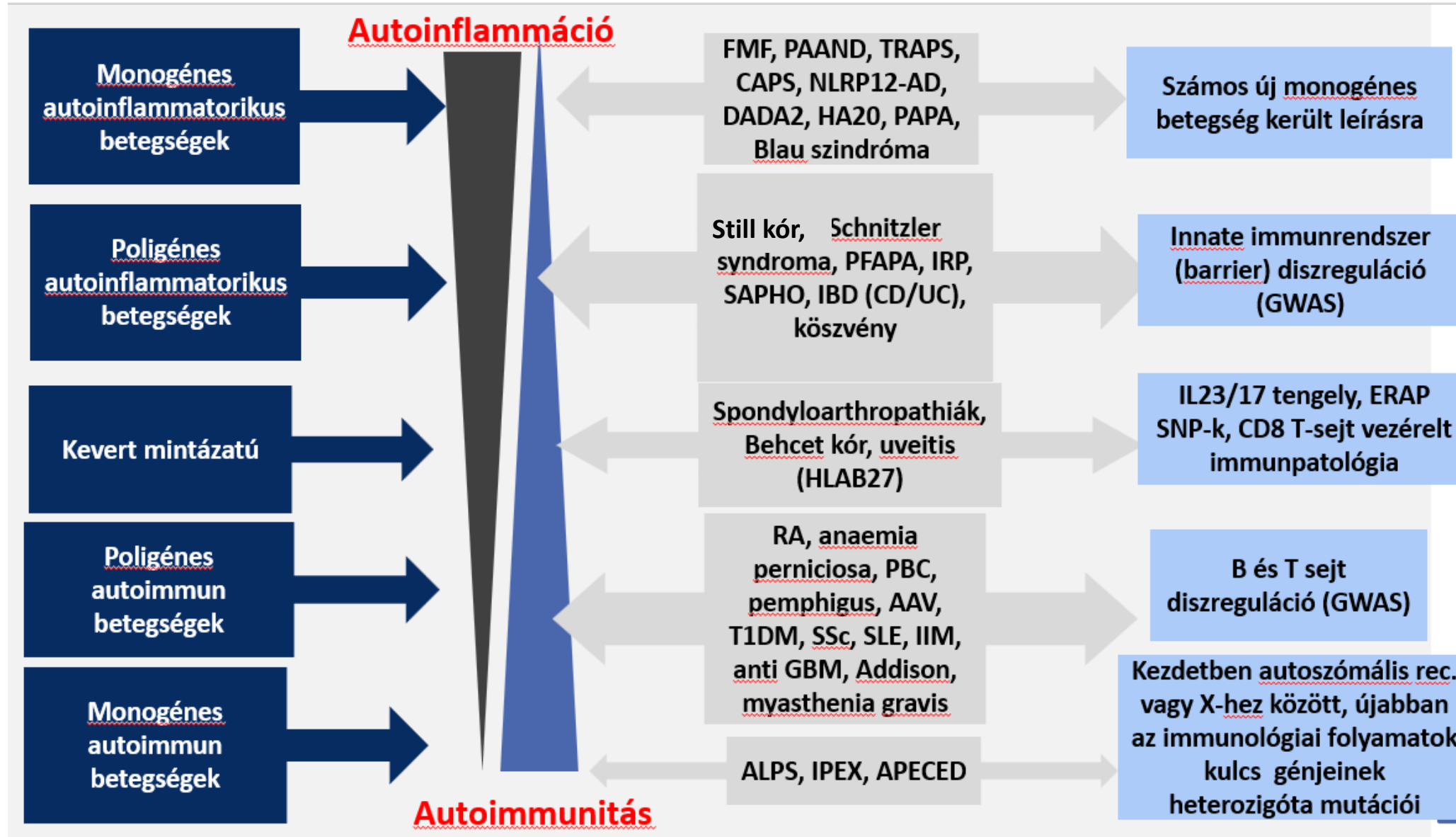


Egyéb, pl. hízósejtek,
endothel, epithelsejtek

- Citokin túlprodukció: IL-1 β , IL-6, IL-18 és TNF
- Autoantitestek hiánya

		Autoinflammáció	Autoimmunitás
Etiológia	Genetika	Az innate immunrendszer csírasejt eredetű mutációi	Szomatikus rekombináció:autoreaktív lymphocyta receptor produkció
	Immunológia	Monogénes>poligénes Autoinhibitoros mechanizmusok elégtelen működése ± konstitutív gyulladásos citokin szignalizáció	Poligénes>monogénes Károsodott immuntolerancia és lymphocyta vezérelt szöveti károsodás Autoreaktív lymphocyták és autoantitestek
Demográfia	Életkori megjelenés	Gyermekkor>felnőttkor	Felnőttkor>gyermekkor
	Családi anamnézis	+++	+/-
Klinikai tünetek	Trigger faktorok	Stressz, infekció, hideg, fizikai terhelés/trauma, vakcináció, terhesség, menses	Stressz, infekció, terhesség
	Visszatérő láz	+++	Általában nem vezető tünet
	Szemészeti	Conjunctivitis, periorbitalis oedema	Episcleritis/scleritis, retinitis, iritis
	Oralis/genitalis fekélyek	+++	+
	Gastrointestinalis	Colitis gyermekekben, peritonitis	Felnőttekben IBD
	Csont gyulladás	++	-
	Egyéb	Rash, synovitis, neurológiai és veseérintettség	
Labor	Gyulladásos értékek ↑↑	Attakok alatt	Alacsony intenzitással kiinduláskor
	Autoantitestek	-	+++
	Genetikai vizsgálatok	+++	-
Válasz a kezelésre	Colchicine, IL-1 gátlók	+++	+
	Antimetabolitok, HCQ, CSA, tacrolimus	-	+++
	JAKi/TNFi, szteroidok	+++	

Betegségek besorolása



Innate immunválasz- mintázat felismerő receptorok (PRR)

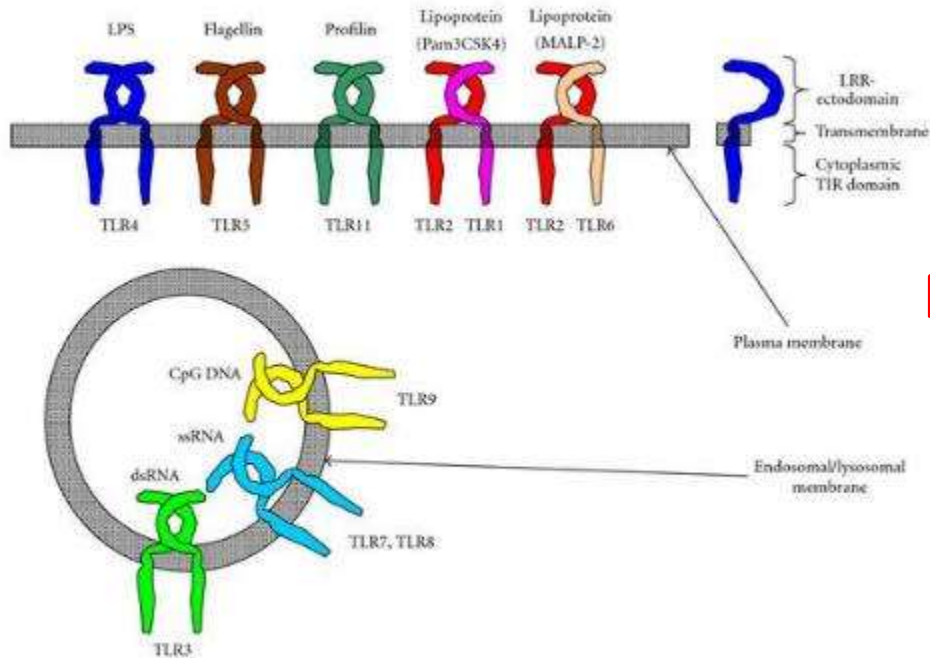
TLR

Lipid vagy protein TLR ligand
pl. LPS, flagelin

Plazmamembrán receptor:

CLR: C-típusú lektin receptor

Fungális poliszacharidok, koleszterin,
glikolipidek



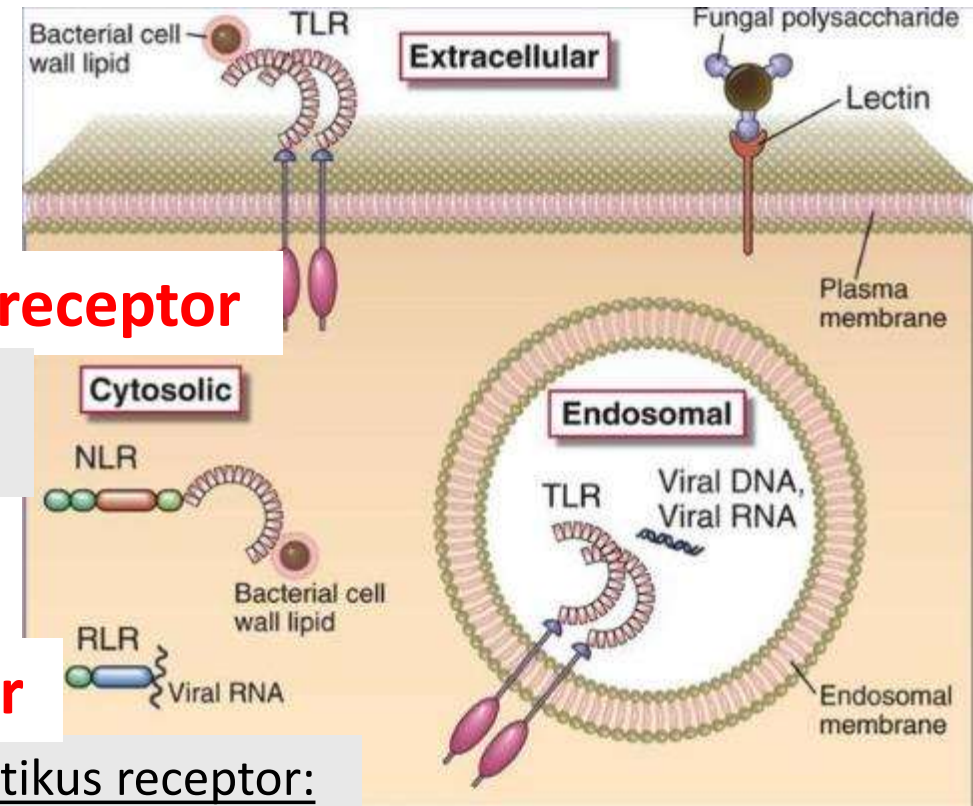
Intravezikuláris receptor:
Nukleinsav felismerés az
endoszómában

NLR: NOD like receptor

Baktérium sejtfa
peptidoglikánok

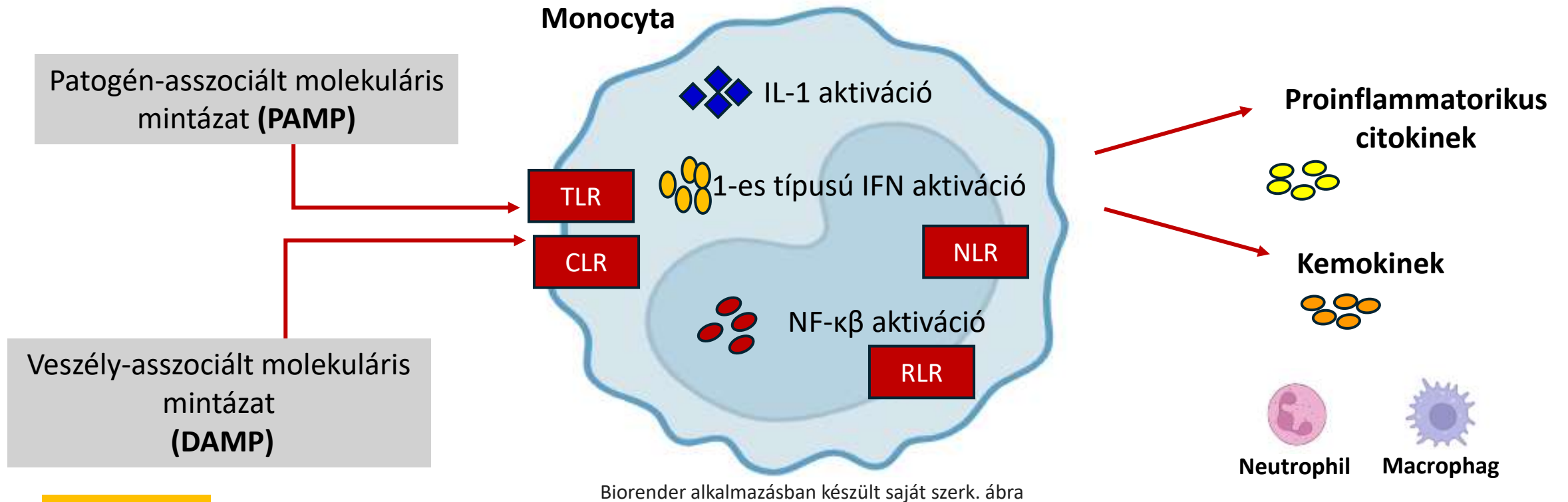
RLR: RIG like receptor

Intracelluláris citoplazmatikus receptor:
virális RNS felismerés



Ear Immunology, 7e.
2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

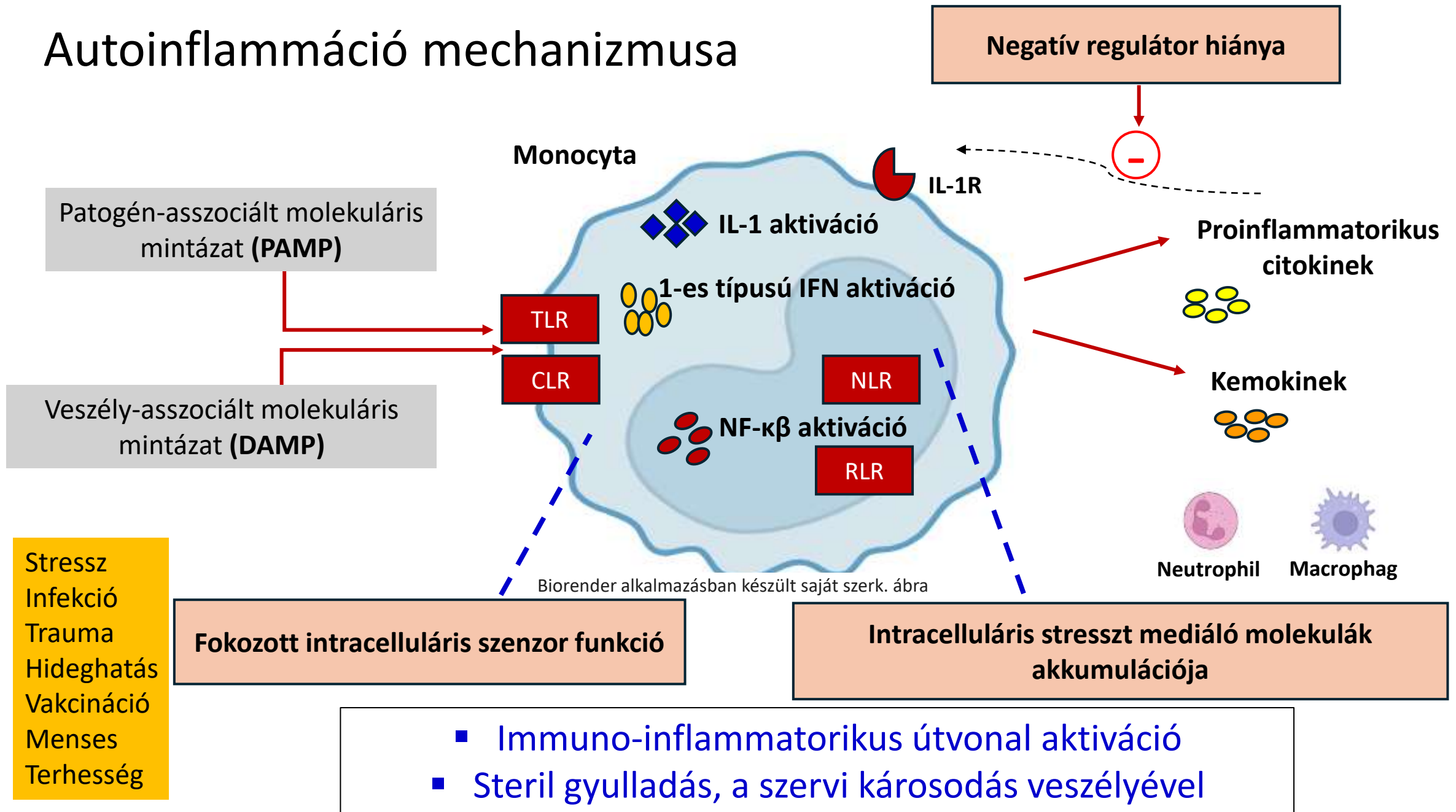
Autoinflammáció mechanizmusa



Stressz
Infekció
Trauma
Hideghatás
Vakcináció
Menses
Terhesség

- Immuno-inflammatorikus útvonal aktiváció
- Steril gyulladás, a szervi károsodás veszélyével

Autoinflammáció mechanizmusa



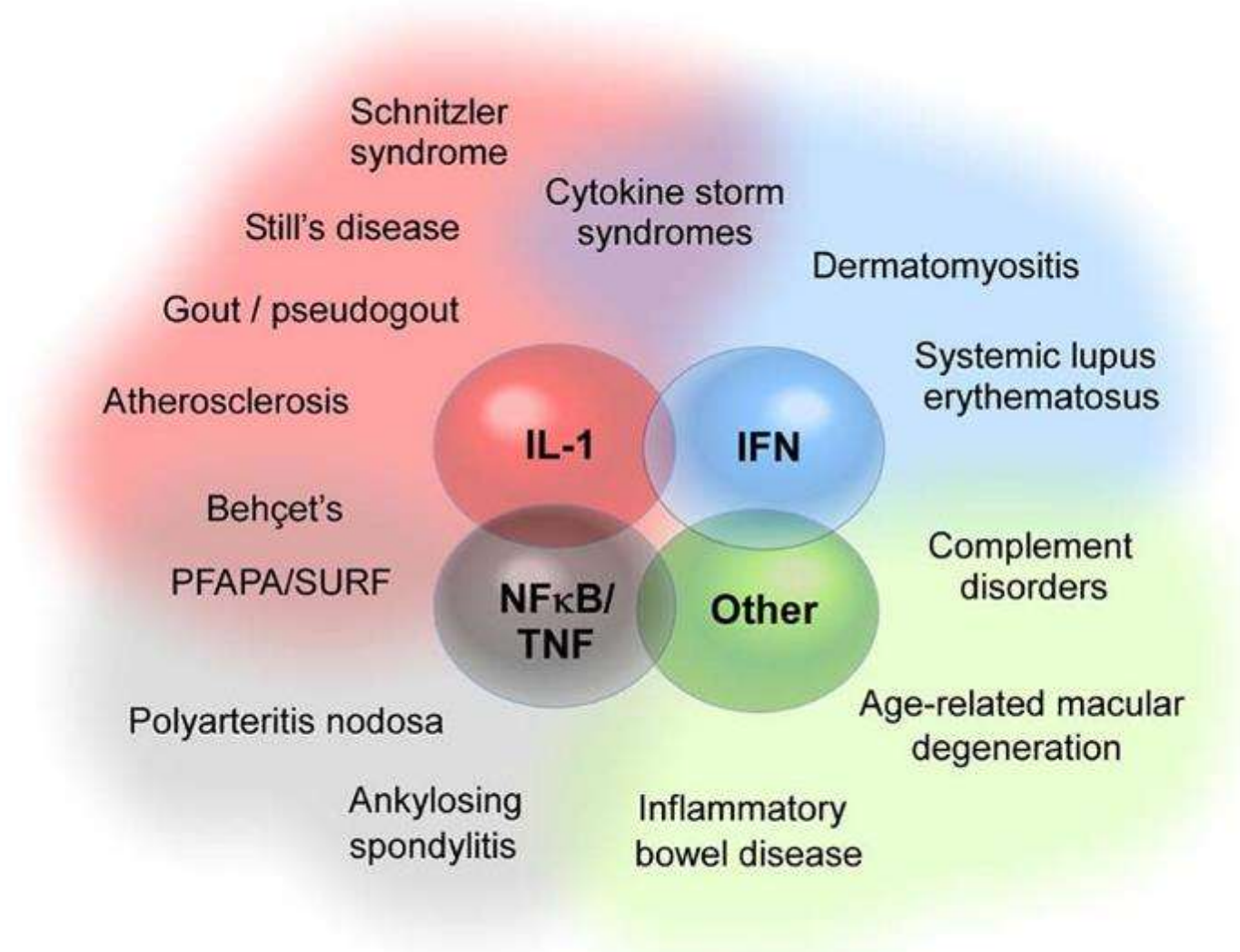
Jellegzetességek és klinikai tünetek



- Leggyakrabban **korai gyermekkorban** manifesztálódó, néha neonatalis periódusban kezdődik
- Csírasejtes monogénes, szomatikus monogénes, poligénes AIB-ek
- **Élethosszig tartó, krónikus, vagy visszatérő lázas epizódok** (jellegzetes lázgörbékkal), hidegrázás, magas akut fázis fehérje szintekkel
- **Egyéb gyulladásos tünetek:** bőr, ízületi- és izomgyulladás, szemgyulladás, GI tünetek, serositisek, CNS
- Az epizódok látszólag spontán (stressz, hideg, immunizáció)

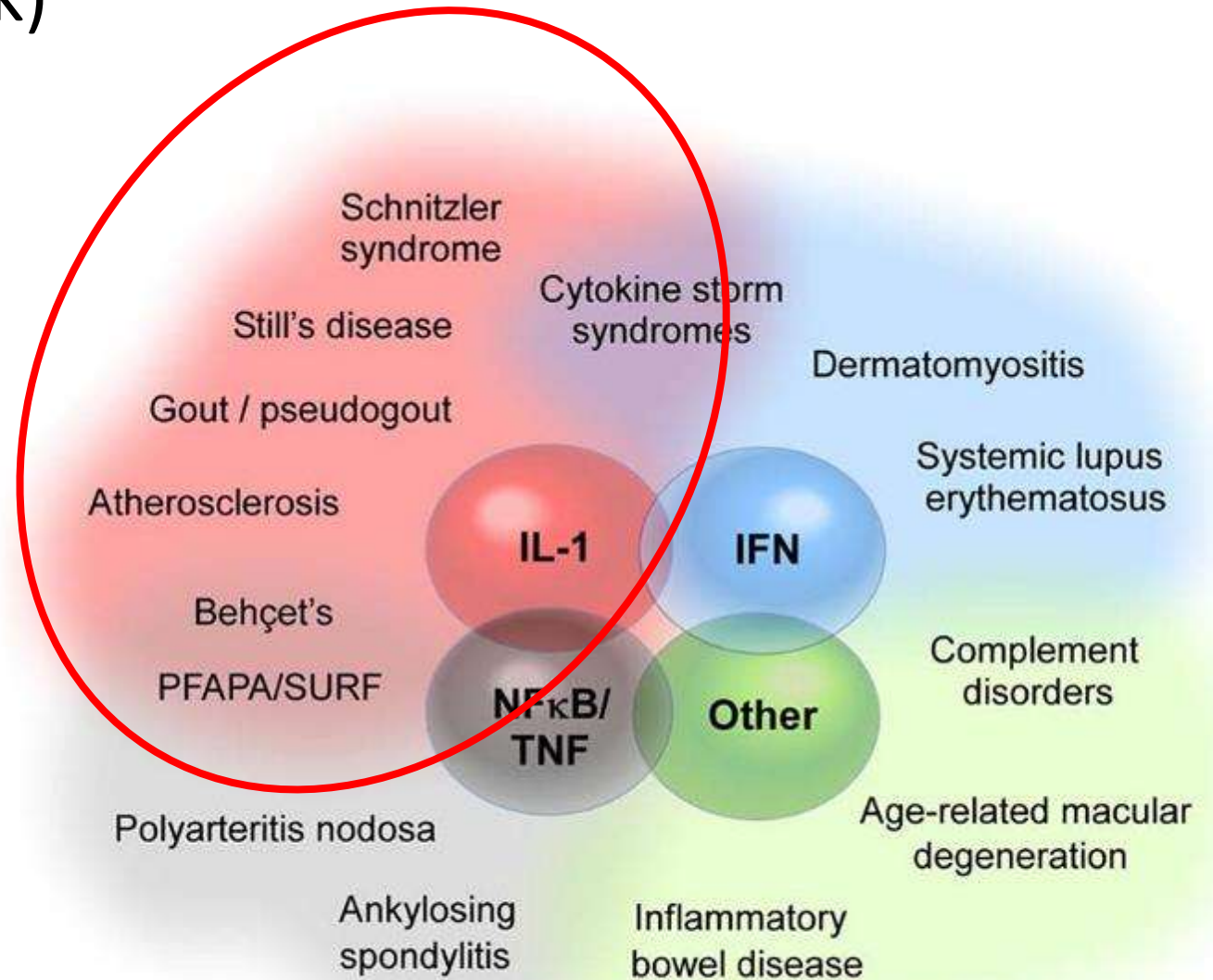
Taxonómia: inflammatorikus citokinek és útvonalak (autoinflammatorikus félárnyék)

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek – **inflammaszomopathiák**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiák**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiák**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiák, cytoskelopathiák, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**

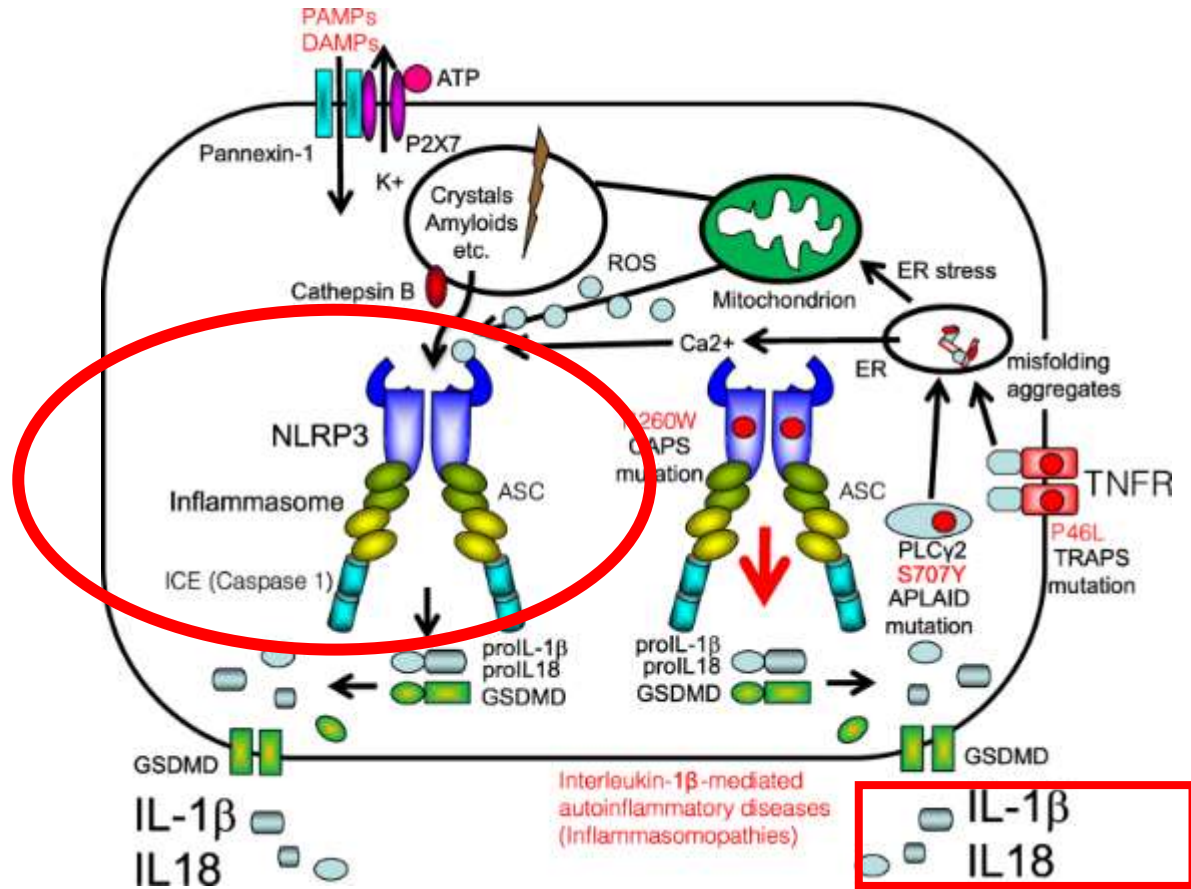


Taxonómia: inflammatorikus citokinek és útvonalak (autoinflammatorikus félárnyék)

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek – **inflammaszomopathiák**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiák**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiák**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiák, cytoskelopathiák, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



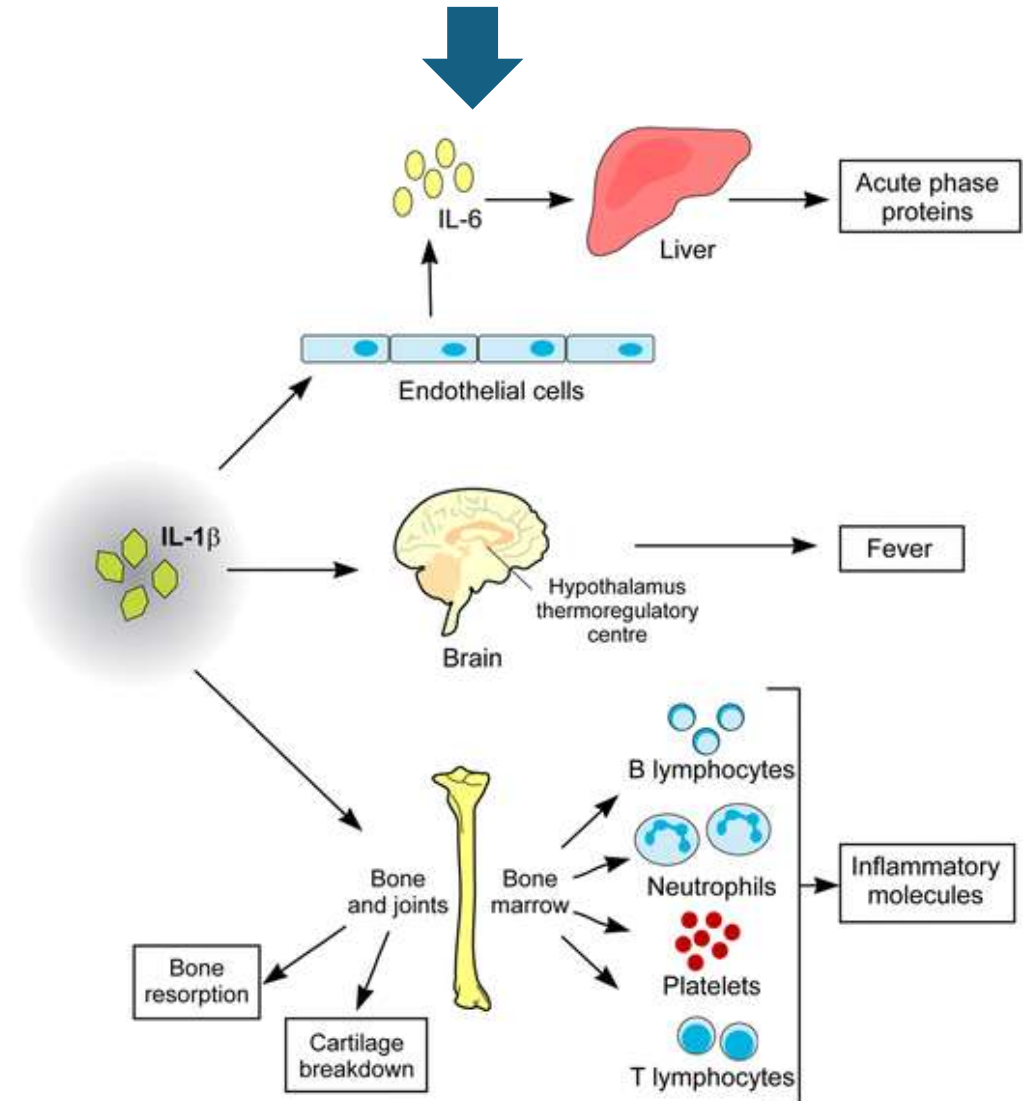
IL-1 β mediált inflammazomopathiák



NLRP3 gain of function mutációja, a TNFR mutációja vagy a PLC γ 2 az ER stressz, ROS produkción keresztül

az NLRP3 inflammasoma elhúzódo aktivációja

IL-1 β és IL-18 fokozott szekréciója



IL-1 β mediált inflammaszomopathiák

FMF (familiáris mediterrán láz)

Leggyakoribb típus, korai kezdet, súlyos morbiditás

Mediterrán etnikum (török, arab, örmény, nem askenázi zsidó),
férfiak

Pyrint = marenosttrin (innate szenzor) kódoló MEFV gén
homozygota mutációja

5%-ban felnőttkori kezdet

Klinikum:

láz (3 napig), hetente, vagy 3-4 havonta, majd tünetmentes,
serositis: steril peritonitis: 95%, pleuritis: 25-80% unilateralis,
monoarthritis (nagyízületi, nem destruktív), rash,
provokáló faktor: menses, nagyfokú fizikai terhelés, sebészeti
beavatkozás, hideghatás

szövődmények: OP, amyloidosis, hasfali adhéziók, anaemia,
splenomegalia

Terápia: NSAID, colchicine, IL-1 gátlás



Dg. =2 major/1 major +2 minor

Major:

- Rec lázas állapot
peritonitis, synovitis, pleuritissel
- AA-típusú amyloidosis
- Folyamatos colchicin kezelésre jó terápiás
válasz

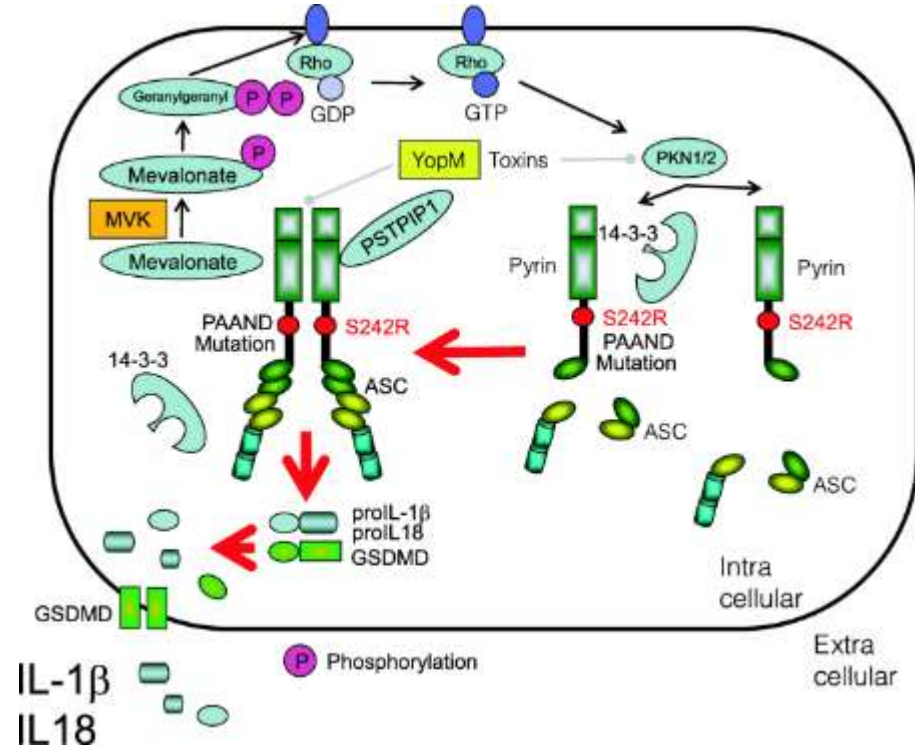
Minor:

- Visszatérő lázas állapot : 12 óra- 4 nap
- Erysipelas jellegű erythema
- pozitív családi anamnézis

IL-1 β mediált inflammaszomopathiák

PAAND (pyrin asszociált autoinflammáció neutrophil dermatosisissal):

Pyrin asszociált inflammasoma elhúzódo aktivációja



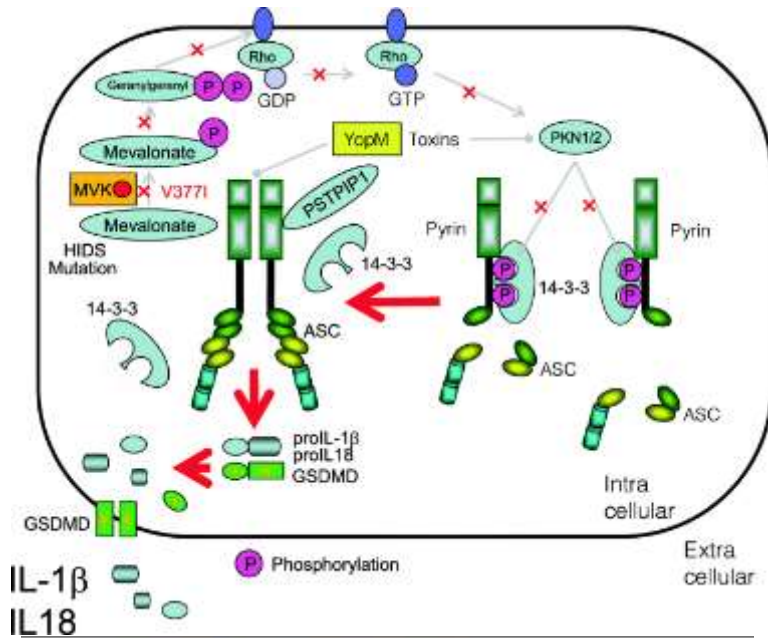
Pyrin kódoló MEFV gén heterozygota mutációja, konstitutív aktiváció

Klinikum: periódikus láz, neutrophil dermatosis, acne, pyoderma gangrenosum



IL-1 β mediált inflammaszomopathiák

HIDS (hyperimmunglobulin D szindróma), MKD (mevanolát kináz deficiencia)

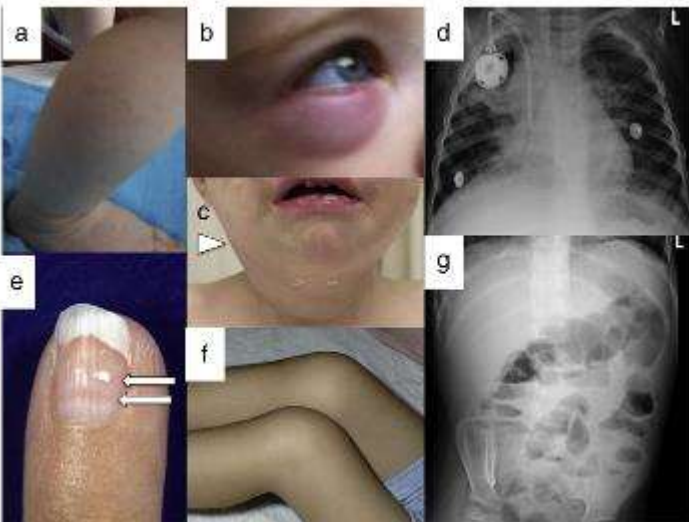


MVK gén loss of function mutációja

Klinikum: 4-8 hetente 3-4 napig tartó inflammációs periódus, láz, cervicalis fájdalmas lymphadenopathia, hasi fájdalom, hányás, hasmenés, mucocutan tünetek (rash, purpura, urticaria, oralis és genitális fekélyek, exudatív pharyngitis), szemészeti (conjunctivitis, uveitis) tünetek, myalgia, arthralgia, visszatérő felső és alsó légúti infekciók
Provokáló faktorok: stress, trauma, oltások
Komplikációk: amyloidosis, MAS, béladhéziók

Diagnosztika: IgD>100 U/mL, IgA emelkedett, vizelet mevalonsav emelkedett, MK aktivitás mérése, genetika

Terápia: Colchicine, NSAID, IL-1, TNF-alfa gátlás



Az NLRP3 inflammasoma elhúzódó aktivációja

CAPS- cryoprin asszociált periódikus szindrómák: NOMID, MWS, FCAS, CINCA

Neonatal onset multisystem inflammatory disease, Muckle-Wells, familiáris hideg autoinflammatorikus syndr, chronic infantile neurologic cutaneous articular

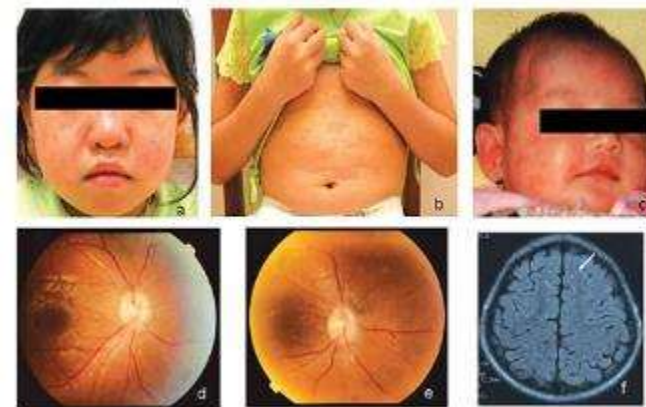
Klinikum: intermittáló láz, neutrophil urticaria, conjunctivitis, arthralgia, melyet stressz, alvásmegvonás, alkohol provokál, kezeletlen esetekben amyloidosis gyakori, MWS-ban meningitis, hallásvesztés

Kezelés: csak az IL-1 gátlás hatékony!

MWS



CINCA, NOMID



TRAPS- TNF-receptor asszociált periódikus szindróma

TNFR1-et kódoló gén heterozygota mutációja

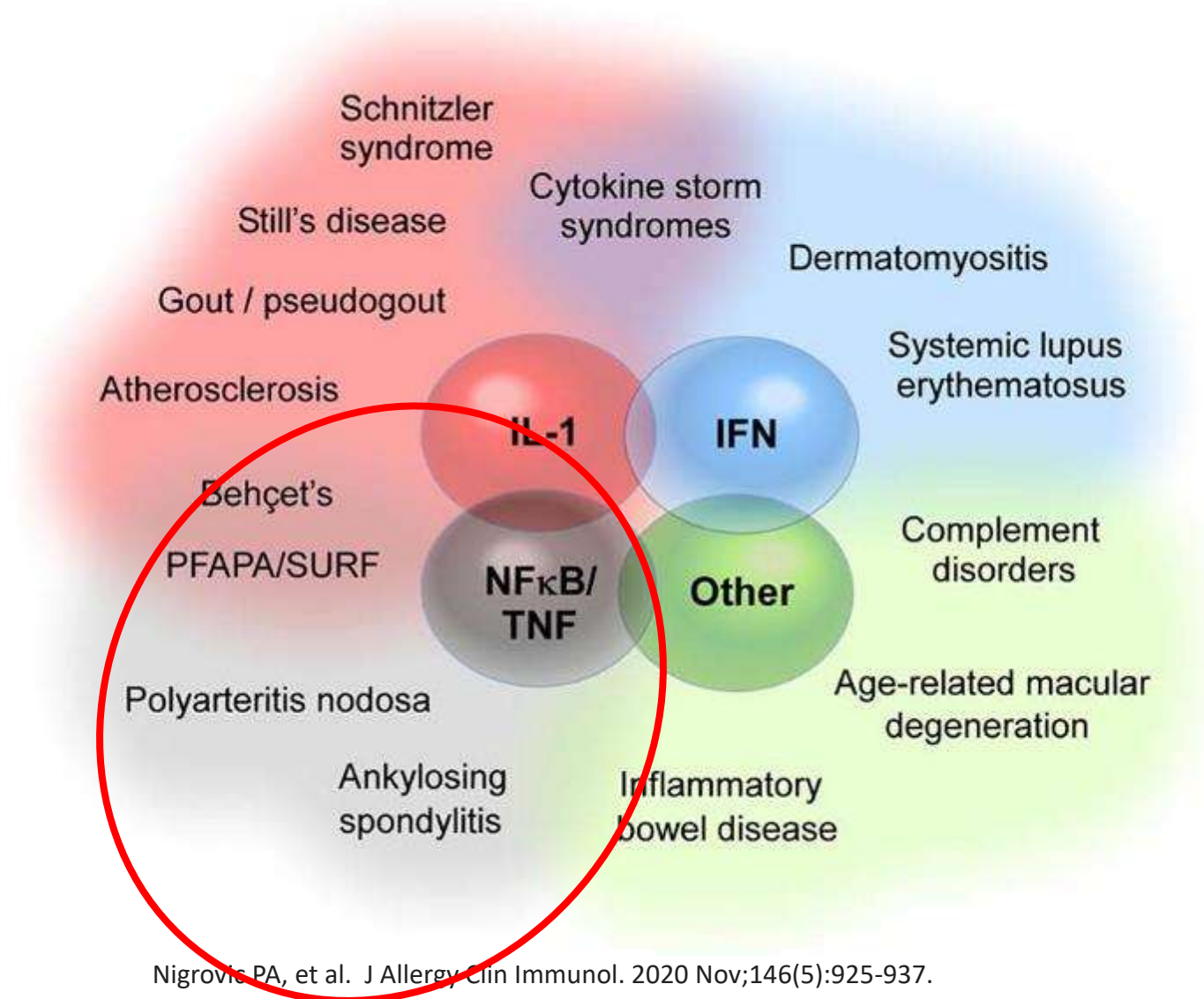
22%-ban felnőttkorban jelentkezik

Klinikum: láz, serositis, myalgia, migráló rash, nagyízületi arthralgia, szövődmény: amyloidosis, béladhéziók

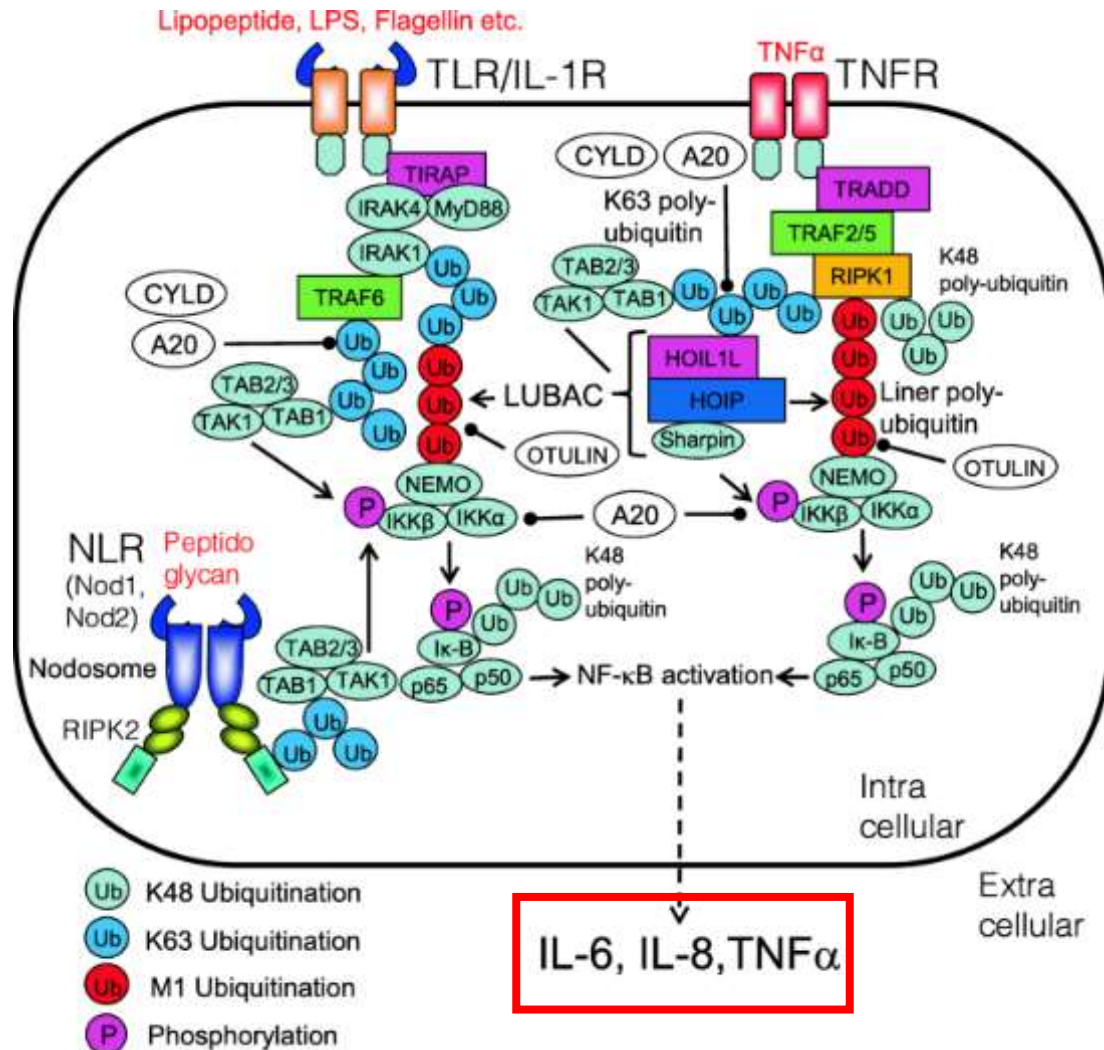
Kezelés: NSAID, colchicine, KS, IL1- TNF-alfa gátlás

Taxonómia: inflammatorikus citokinek és útvonalak (autoinflammatorikus félárnyék)

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek – **inflammaszomopathiák**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiák**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiák**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiák, cytoskelopathiák, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



Az NF- κ B asszociált betegségek- relopathiák



TLR, TNFR, Nod1 és Nod2 felismeri a DAMP, PAMP, vagy egyéb ligandokat



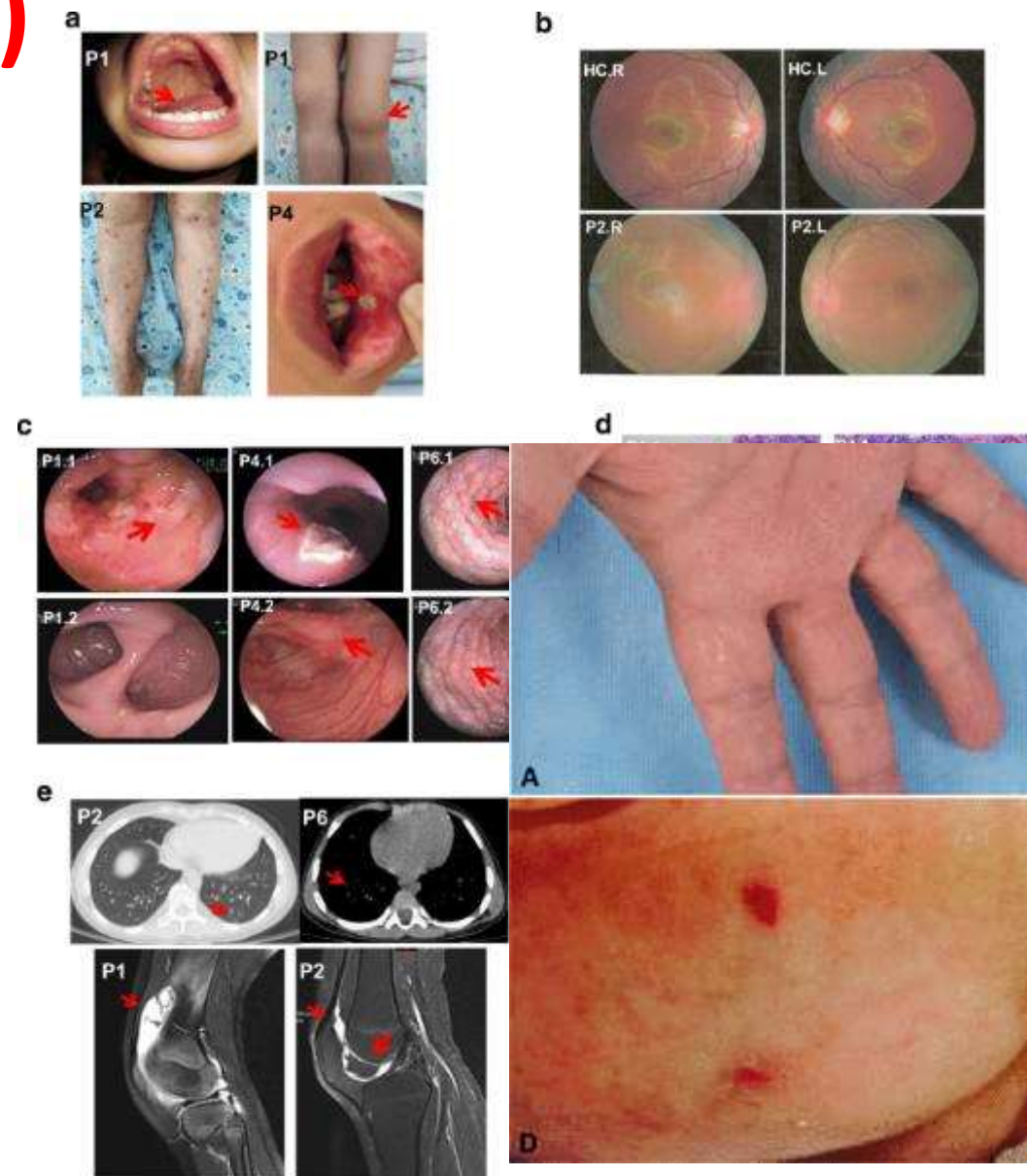
NF- κ B konstitutív aktivációja
Poliubiquitin láncok által szabályozott folyamat

HA20 (haploinsufficiency A20)

NF- κ B regulatorikus fehérjét (A20 protein) kódoló gén **TNFAIP3** heterozigóta loss of function mutációja
Korai gyermekkorban, de gyakran csak felnőttkorban ismerik fel

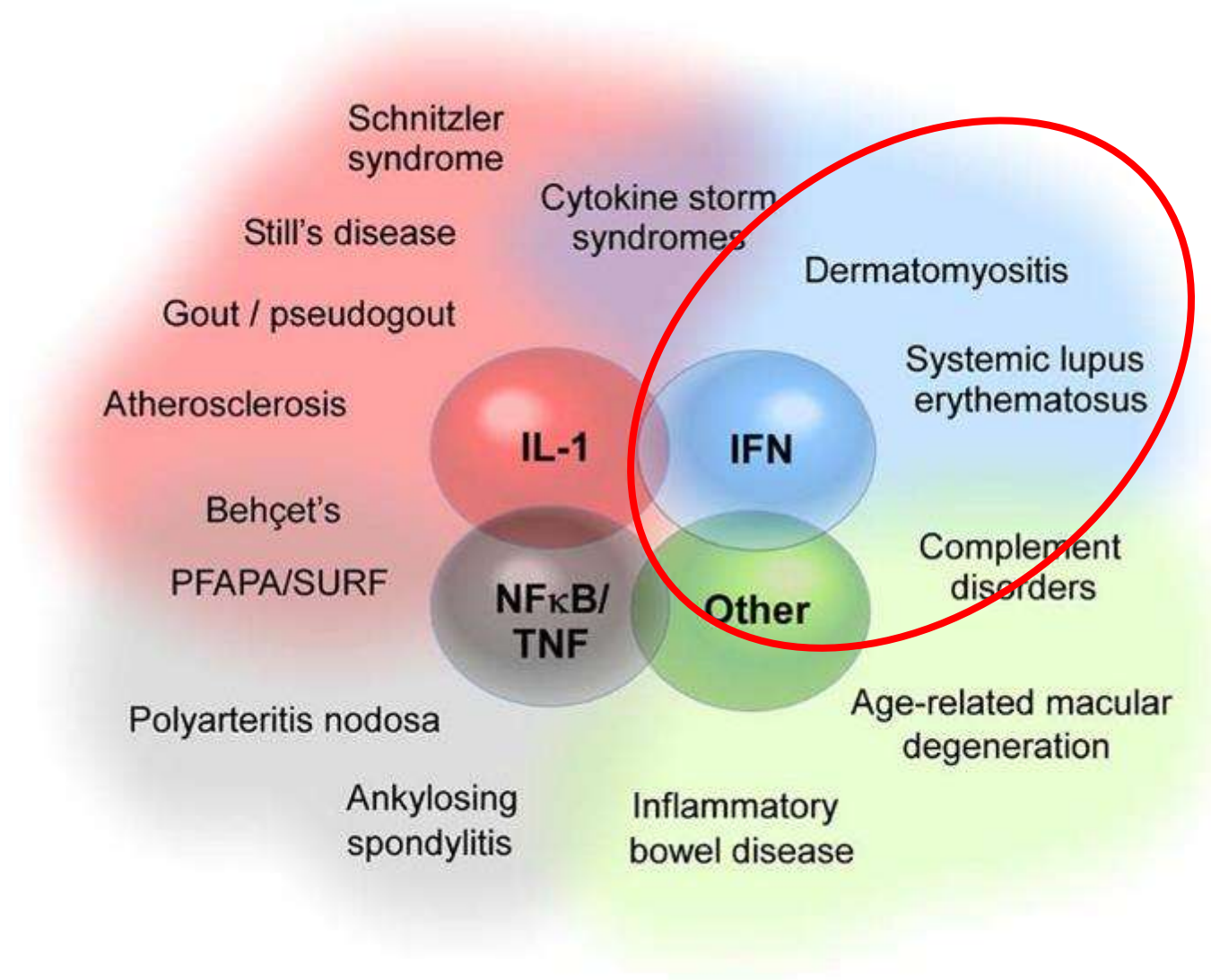
Klinikum: Orális és genitális fekélyek (diff. dg: Behcet!), visszatérő láz, bőrtünetek (psoriasiform, rash, erythema nodosum, GI tünetek (hasi fájdalom, hányás), arthralgia, arthritis, szemészeti tünetek (anterior uveitis, episcleritis)

Kezelés: colchicine, immunszuppresszív terápia, TNF-alfa gátlás, IL-6, JAK gátlás

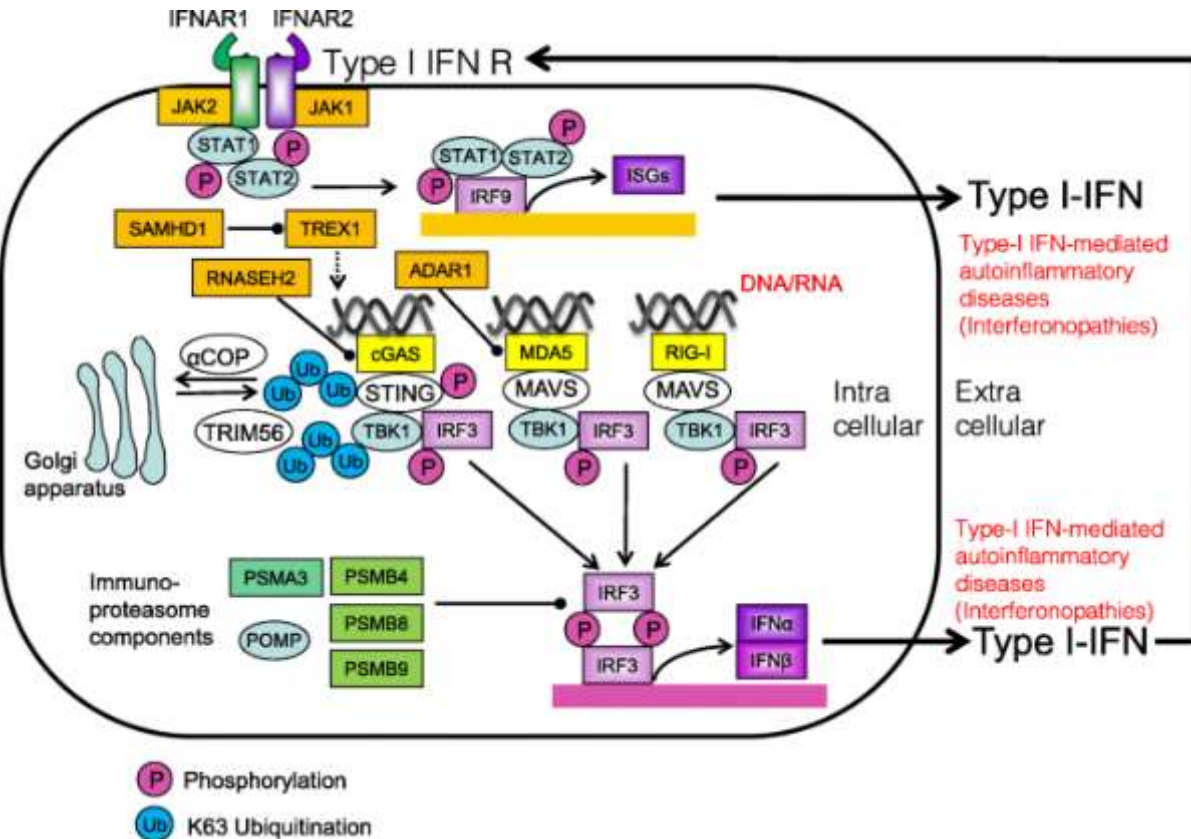


Taxonómia: inflammatorikus citokinek és útvonalak (autoinflammatorikus félárnyék)

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek – **inflammaszomopathiák**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiák**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiák**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiák, cytoskelopathiák, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



I-es típusú interferonopathia



innate immun receptorok és az I-es interferon szignalizáció diszfunkciója

RVCL (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy)

TREX1 heterozygota mutáció, felnőttkori forma gén loss of function mutációja

Klinikum: retinopathia, nephropathia, stroke (motoros deficit, kognitív zavar, látásvesztés, Raynaud, glomerularis dysfunkció, micronodularis cirrhosis), 5-10 év alatt halálos kimenetel

Provokáló faktorok: stressz, trauma, oltások

Komplikációk: amyloidosis, MAS

Terápia: Colchicine, NSAID, IL-1, TNF-alfa gátlás

AVS (Aicardi-Goutières syndrome)

Klinikum: progresszív neurológiai deficit, bénulás, Raynaud, digitalis ischaemia, arthralgia, myalgia.

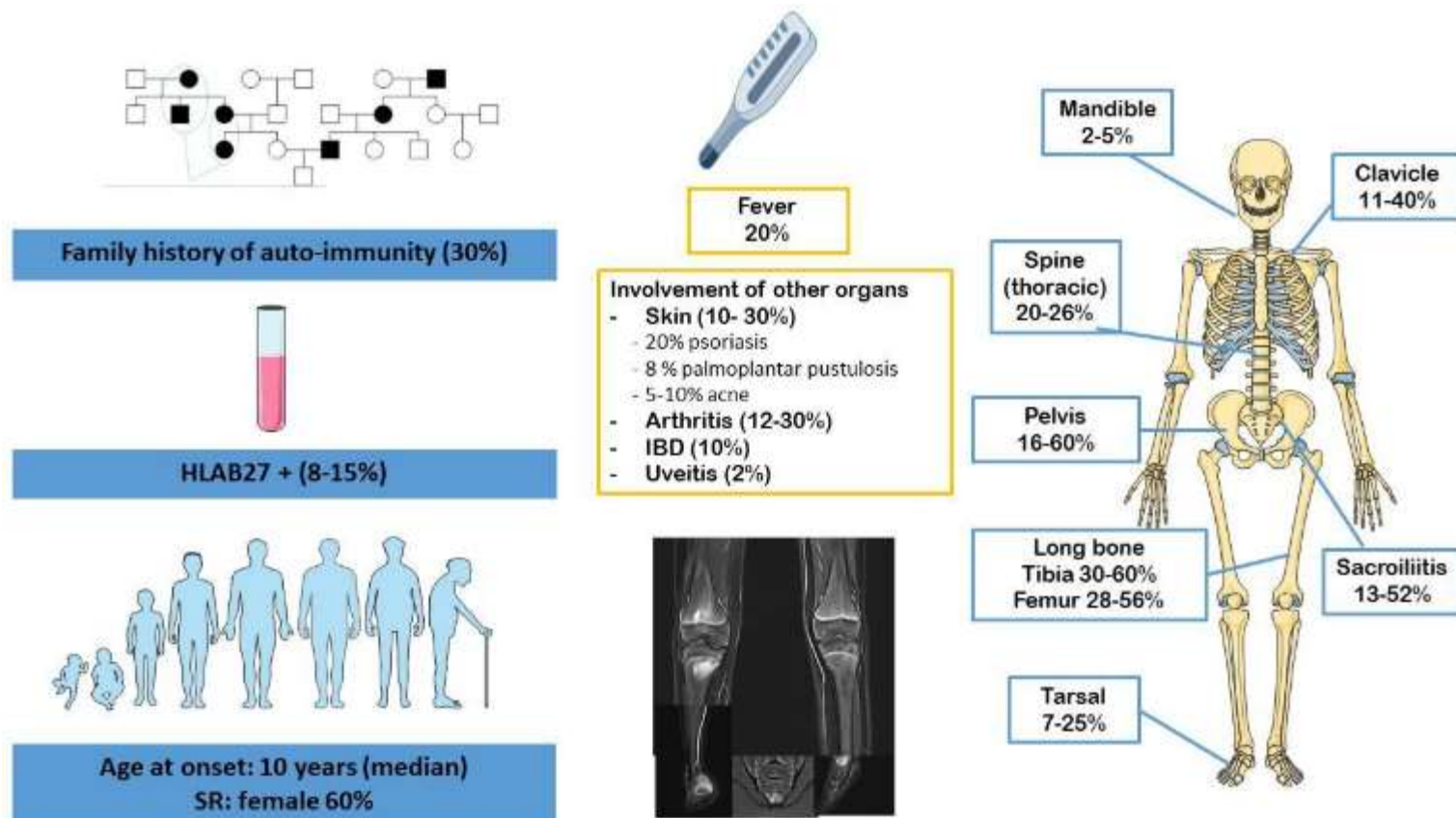
Terápia: JAK1/2 gátló: baricitinib, előrehaladott esetekben is javítja a neurológiai funkciókiesést

Monogénés AI kórképek	Gén (fehérje)	Kezelés
Familiális mediterrán láz (FMF)	MEFV (pyrin)	Colchicin, canakinumab, anakinra, rilonacept, TNF inhibitorok,
Kriopyrin asszociált periódikus szindrómák (CAPS)	NLRP3 (kriopyrin)	anakinra, rilonacept, canakinumab, kortikoszteroidok, NSAID-ok
Mevalonát kináz deficiencia (MKD)	MVK (mevanolát kináz)	kortikoszteroidok, NSAID-ok, anakinra, canakinumab, TNF inhibitorok
Tumor-nekrózis faktor receptor asszociált periódikus szindróma (TRAPS)	TNFRSF1A (TNF receptor type 1)	kortikoszteroidok, NSAID-ok, anakinra, canakinumab, etanercept
Pyogen arthritis, pyoderma gangrenosum, és acne (PAPA) szindróma	PSTPIP1 (prolin/szerin/treonin foszfatáz- interakciós fehérje	kortikoszteroidok, anakinra, canakinumab, adalimumab, infliximab
Pyrin-asszociált autoinflammáció neutrophil dermatosissal (PAAND)	MEFV (pyrin)	anakinra, adalimumab, infliximab
Blau szindróma (familiális juvenilis granulomatosis)	NOD2 (nukleotid-kötő oligomerizációs domén tartalmú protein2)	kortikoszteroid, MTX, ciklosporin, TNF inhibitor, anakinra
IL-1 receptor antagonista deficiencia (DIRA)	IL-1 receptor antagonista	anakinra, rilonacept, canakinumab
IL-36 receptor antagonista deficiencia (DITRA)	IL-36 receptor antagonista	Acitretin, kortikoszteroid, TNF inhibitor, MTX, ciklosporin, fototerápia
Krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és lázzal (CANDLE szindróma)	PSMA3, PMSB4, PSMB8, PSMB9 (proteoszóma alegységek)	JAK-gátló (baricitinib), kortikoszteroid, MTX, ciklosporin, azathioprin, IVIg
Csecsemőkori STING asszociált vasculopathia (SAVI)	TMEM173 (STING)	Baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib, kortikoszteroid

Multifaktoriális AI kórképek	Gén (fehérje)	Kezelés
Hydradenitis suppurativa (HS)	Ismeretlen	adalimumab, infliximab, ustekinumab, anakinra, antibiotikum, kortikoszteroid
Generalizált pustularis psoriasis (GPP)	CARD14, IL36RN	Retinoid, ciklosporin, MTX, infliximab, gevokizumab, canakinumab, IL-17A gátlók
Palmoplantaris pustularis psoriasis (PPPP)	CARD14	PUVA, UVB, acitretin, MTX, kortikoszteroid, ciklosporin, ustekinumab
Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis és osteitis (SAPHO)	PSTPIP2, LPIN2, NOD2, IL1RN	NSAID, MTX, SSZ, biszfoszfonát, TNF inhibitor, ustekinumab, secukinumab, anakinra
Pyoderma gangrenosum, acne, és suppuratív hydradenitis (PASH)	PSTPIP1, NLRP3, MEFV, NOD2, PSMB8, NCSTN	Anakinra, infliximab, adalimumab
Behcet kór (BD)	MEFV, HLAB51, TNFAIP3	Colchicine, kortikoszteroid, azatioprin, thalidomid, ciklosporin, ciklofoszfamid, TNF inhibitor, anakinra, kanakinumab, tocilizumab
Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (sJIA)	komplex	Kortikoszteroid, NSAID, kanakinumab, anakinra, tocilizumab
Felnőttkori kezdetű Still kór (AOSD)	komplex	Kortikoszteroid, DMARD, TNF inhibitor, anakinra, kanakinumab, tocilizumab
Schnitzler szindróma	ismeretlen	Kortikoszteroid, anakinra, kanakinumab, rilonacept
Idiopathiás recurrens pericarditis (IRP)	komplex	Colchicine, kortikoszteroid, azatioprin, MTX, anakinra
Sweet szindróma	HLAB54, PTPN6, IDH1, MEFV	Kortikoszteroid, colchicine, dapson, anakinra, TNF inhibitor
Pyoderma gangrenosum (PD)	MEFV, NLRP3, NLRP12, NOD2, LPIN2, PSTPIP1, JAK2, MTHFR	Kortikoszteroid, antibiotikum, IVIg, thalidomid, infliximab, ustekinumab, kanakinumab, anakinra
Psoriasis	CARD14, IL36RN, TNFAIP3, TN1P1	Kortikoszteroid, retinoid, fototerápia, MTX, ciklosporin, TNF inhibitor, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, apremilast, JAK gátló

Krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis (CRMO)

krónikus, nem-bakteriális osteomyelitisek csoportjába tartozó gyulladásos csontbetegség



8-12 éves lányokat érintő betegség

Patogenezis:

TLR4/MAPK inflammaszóma szignalizációs kaszkád aktivációja, az IL-1 túlprodukciója figyelhető meg

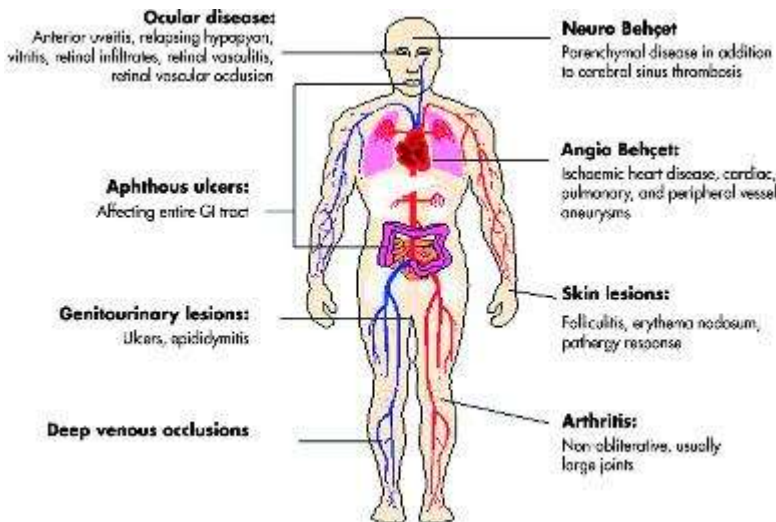
Terápia:

NSAID, refrakter esetekben kortikoszteroid és egyéb immunszuppresszív szerek (szulfaszalazin, MTX, TNF-inhibitorok), biszfoszfonát

Behcet kór (BD)

Ritka, kis ereket érintő szisztémás vasculitis

Patogenezis: A hősokk proteinek (HSP) közül a HSP-65 magas koncentrációban mutatható ki Behcet-szindrómás betegek aktív lézióiból és az ezek ellen képződő antitestek keresztreakciót adnak a bakteriális HSP-kel.
HLA-B51 asszociáció egyértelmű



A Behcet-kór ISG diagnosztikus kritériumai

Major kritérium:

- egy éven belül legalább 3 alkalommal visszatérő aphthosus vagy herpetiform szájnyálkahártya léziók jelenléte

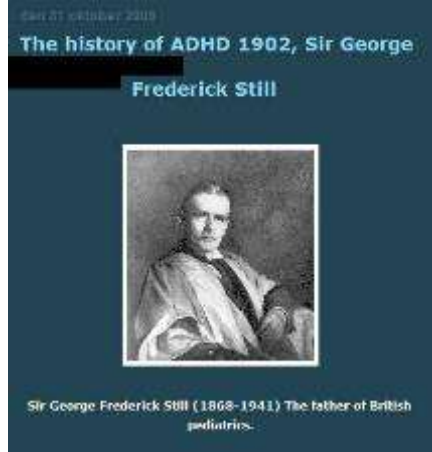
Minor kritérium:

- visszatérő, fájdalmas, hegesedéssel gyógyuló genitális fekélyek
- szemeltérések (anterior vagy posterior uveitis, hypopyon vagy retina vasculitis)
- bőrléziók (erythema nodosumhoz hasonló léziók, pseudofolliculitis vagy papulopustularis vagy acneiform léziók)
- pozitív pathergiás bőrteszt eredményeképp steril erythemás papulák megjelenése 48 órával a hegyes, steril tűvel történt bőrkarcolást követően

A major kritérium mellett legalább két minor kritérium megléte szükséges a diagnózishoz.

Kezelés: KS, AZA, CYC, MTX vagy TNF- α gátlók, colchicin, IL-1 gátlás

Still betegség (sJIA és AOSD)



Sir George Frederick Still
sJIA



Continuum
Életkori határ: 16 év



Eric Bywaters
AOSD

Új nomenklatúra! **Still betegség**

- Ritka gyulladásos betegség
- Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis és felnőttkori kezdetű Still kór is ide tartozik
- Életveszélyes komplikáció: Macrophag aktivációs szindróma (MAS), a haemophagocytic lymphohistiocytosis másodlagos formája

Klinikai és laboratóriumi tünetek

Kardinális tünetek

Bőrkiütés

Láz $>39^{\circ}\text{C}$

Leukocyta szám $>10\,000/\text{mm}^3$

Neutrophil szám $>80\%$

Arthrititis és/vagy arthralgia



Életveszélyes tünetek

Pericardiális tamponád, myocarditis, ARDS

Pulmonális artériás hipertónia

Fulmináns hepatitis

Macrophag aktivációs szindróma

Diszeminált intravaszkuláris koaguláció

Thrombotikus microangiopathia

Egyéb tünetek

Odynophagia

Myalgia, myositis

Lymphadenopathia, splenomegalia

Pericarditis

Myocarditis

Pleuritis

Tüdőbetegség

Hepatitis

We és CRP érték $\uparrow$

Ferritin $\uparrow$
Glikozilált ferritin $\downarrow$

Koagulációs zavar

Still betegség kezelése- áttekintés

A Still betegség fázisai	Nem komplikált	Refrakter	Komplikált
A klinikai tünetek súlyosságától függően kezelendő	Oralis GC	Intravénás GC	
	Glukokortikoidra és/vagy MTX-ra nem megfelelő klinikai válasz	Methotrexate	
		IL-1 gátlás	
		IL-6 gátlás	
		JAK gátlás	
Klinikai célpontok	Gyógyszermentes remisszió	MAS megjelenése	Calcineurin inhibitor
		Klinikai remisszió	IFN γ inhibitor
			Túlélés

Still-kór kezelése- EULAR/PReS ajánlás (2024)

Korai IL-1 / IL-6 gátlás
+ rövid idejű
szisztémás
glükokortikoid

T2T stratégia:

- Cél: klinikailag inaktív betegség (CID)
- Remisszió ≥ 6 hónap
- Fokozatos GCS leépítés

Komplikációk:

- MAS (macrophage activation syndrome)
- ILD / tüdőérintettség

→ Kezelés specialista centrumban

Klinikailag inaktív betegség (CID): tünetmentes, és nem emelkedett a CRP és We
Remisszió: ≥ 6 hónapig CID

Korai diagnózis → Célzott biológiai kezelés → Remisszió fenntartása

Idiopathiás rekurrens pericarditis (IRAP)

Rekurráló pericarditis, legalább 4 hetes tünetmentes intervallumokkal
80%-ban az etiológia ismeretlen (infekciók és pericardiális antigének elleni antitestek)

Legfontosabb tünetek

Mellkasi fájdalom: 100%

Pleuralgia: 36%

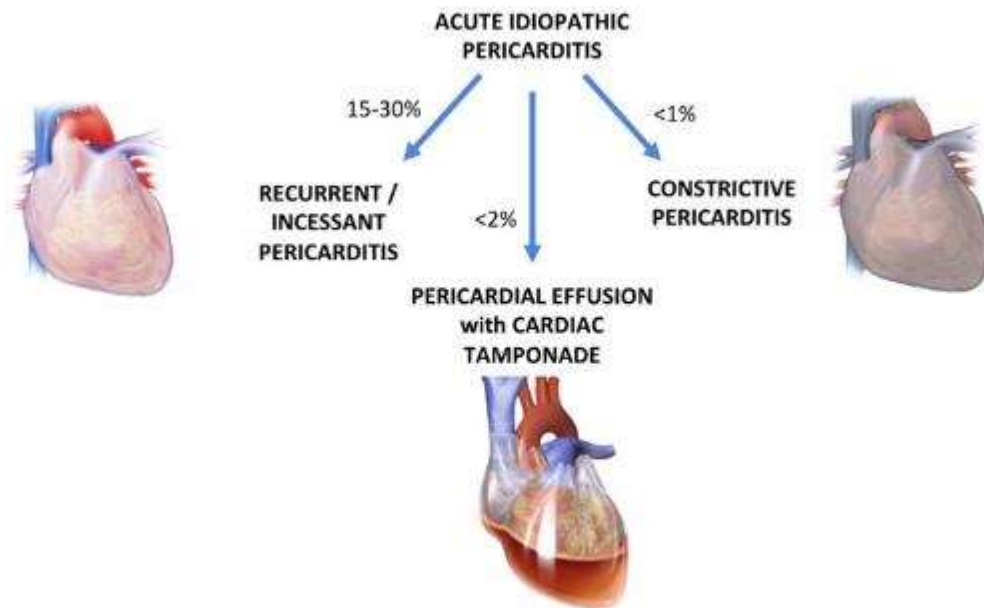
Láz: 30%

Májenzim emelkedés: 8%

Peritonitis: 5%

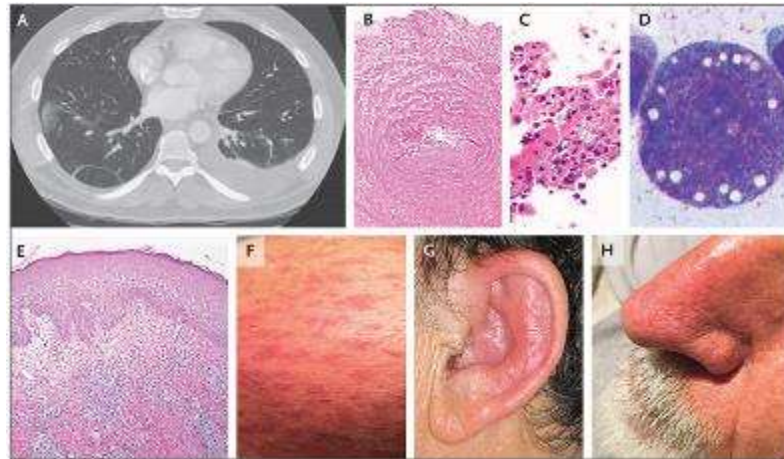
Kezelés:

Colchicine, alacsony dózisú KS, klasszikus DMARD:
AZA, MTX,
IL-1 gátlás: anakinra,
Pericardiectomy



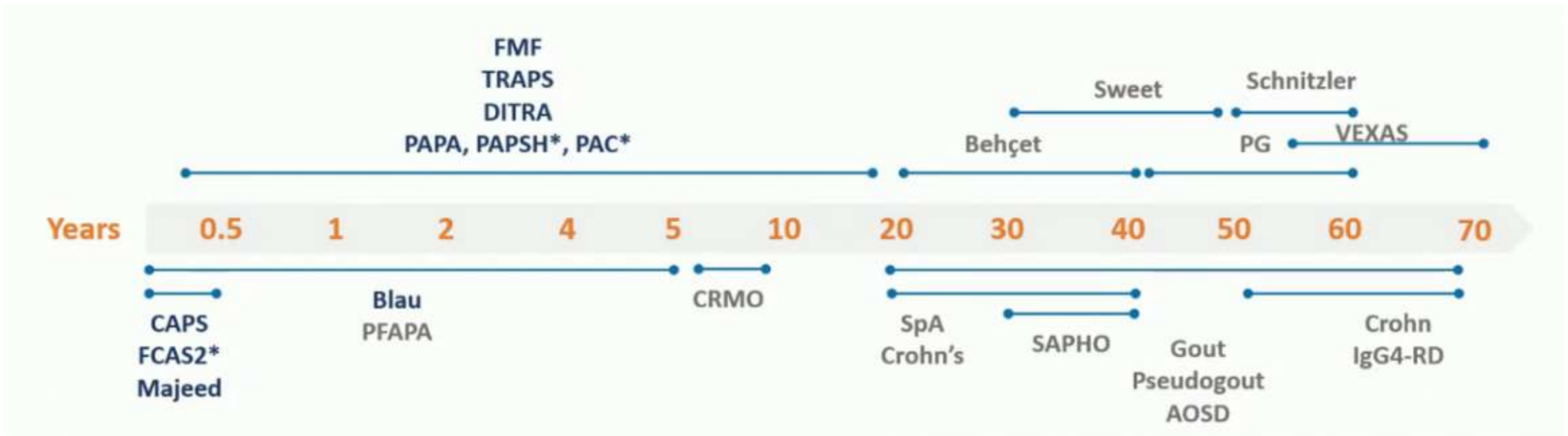
Hematoinflammatorikus betegségek- VEXAS szindróma

V Vacuolumok a
csontvelői sejtekben
E UBA1 gént kódoló
aktiváló enzim
X X-kromoszómához kötött
A Autoinflammatorikus
S Szomatikus mutáció



- UBA1 gén szomatikus mutáció: protein homeosztázis
- Idős férfi betegek autoinflammatorikus kórképe
- Hematológiai betegségek (MM, monoklonális gammopatia), neutrophil dermatosis, láz, thromboembolia, tüdő infiltrátumok, magas gyulladásos értékek)
- Csontvelő: myeloid, erythroid prekursor sejtekben vakuolumok

Jellegzetes életkori megjelenések



A diagnózis gyakran késik:

- Nem specifikus tünetek
- Felnőttek esetében kevésbé ismerik a klinikumot, atípusos formák (gyermekek esetében inkább)
- Relabáló-remittáló megjelenés (flare-ek között aszimptómás periódusok)



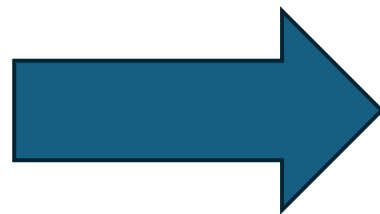
Klinikai diagnózis



Molekuláris diagnózis

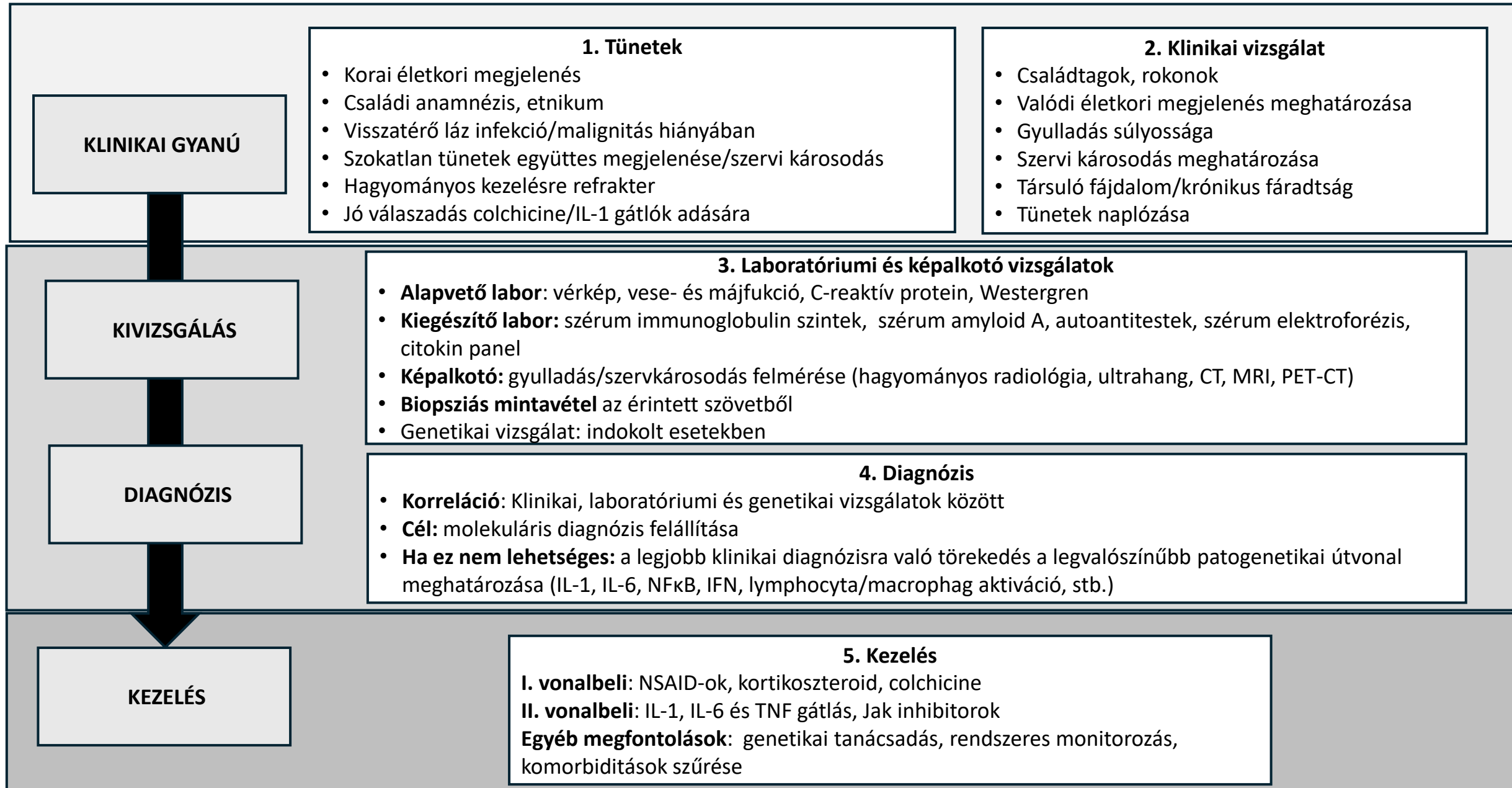


Molekuláris diagnózis

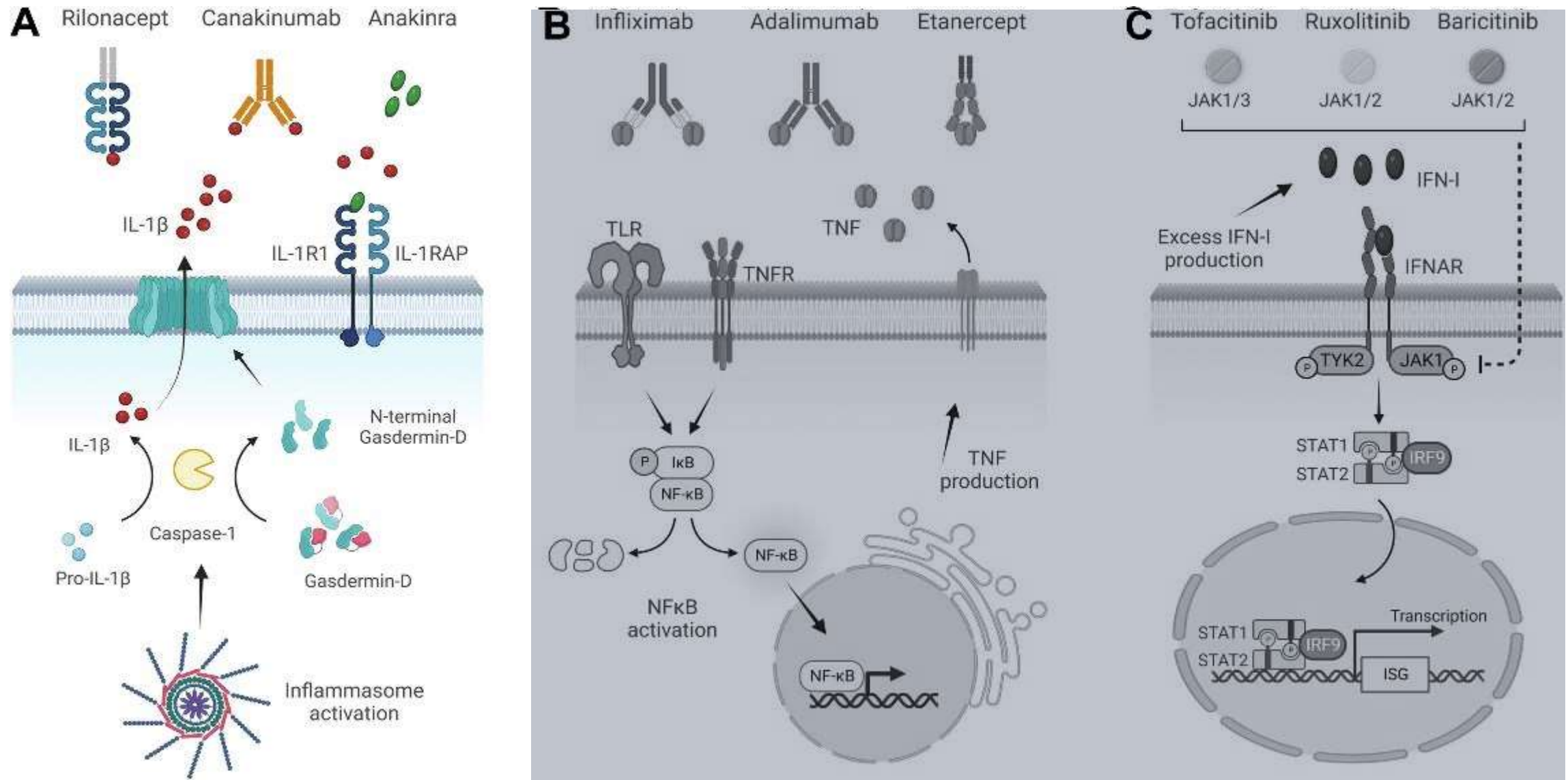


*Prognózis
Célzott terápia*

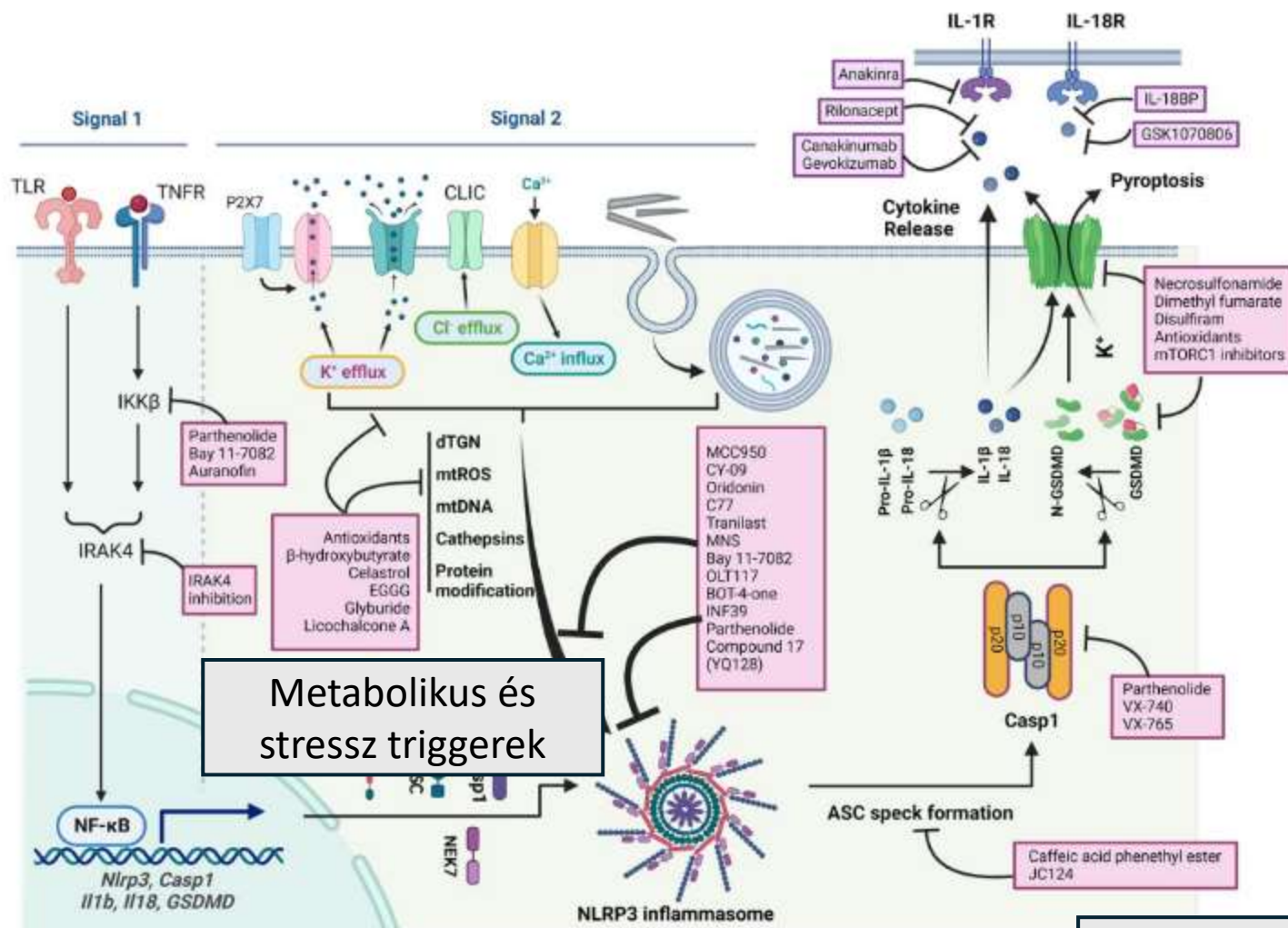
Kivizsgálási algoritmus



Patogenezis alapú kezelés



Patogenezis alapú kezelés IL-1 mediált kórképekben



IL-1 és IL-18 szignalizáció gátlása

Gasdermin D cleavage

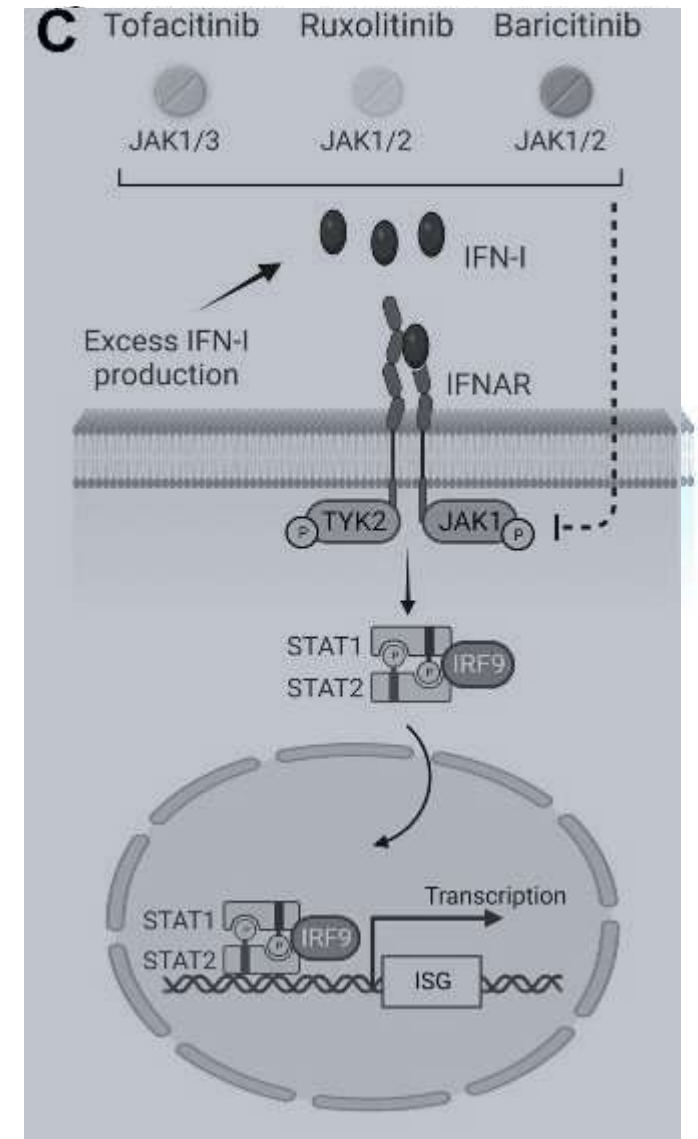
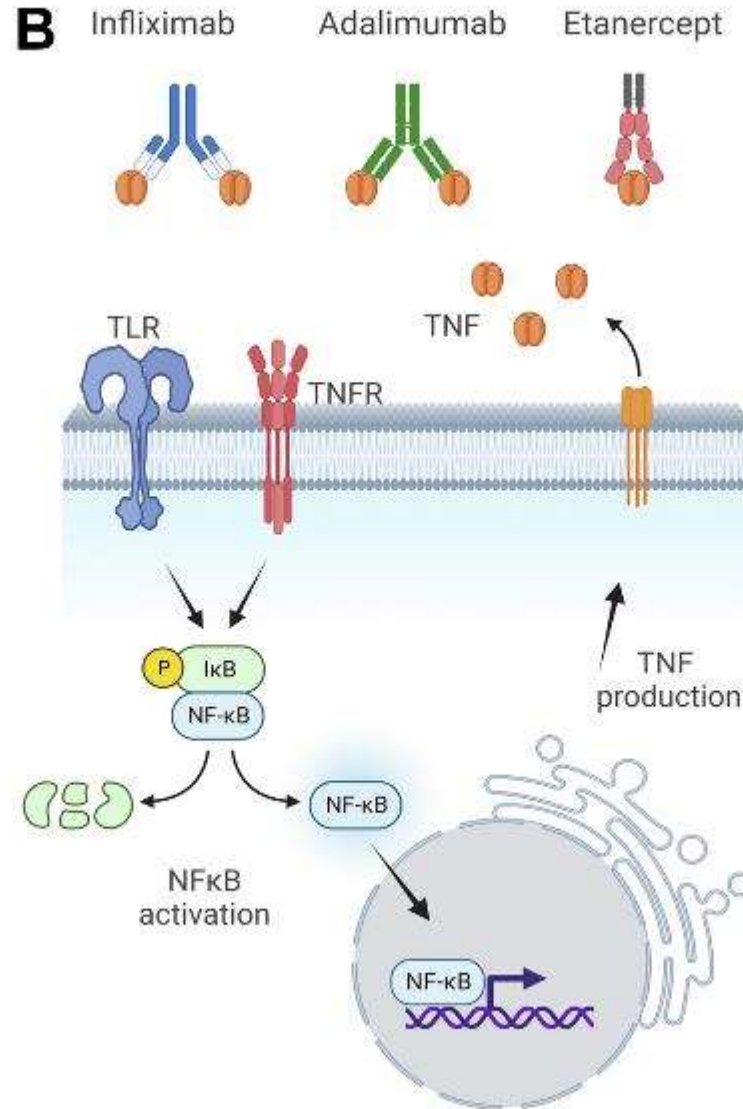
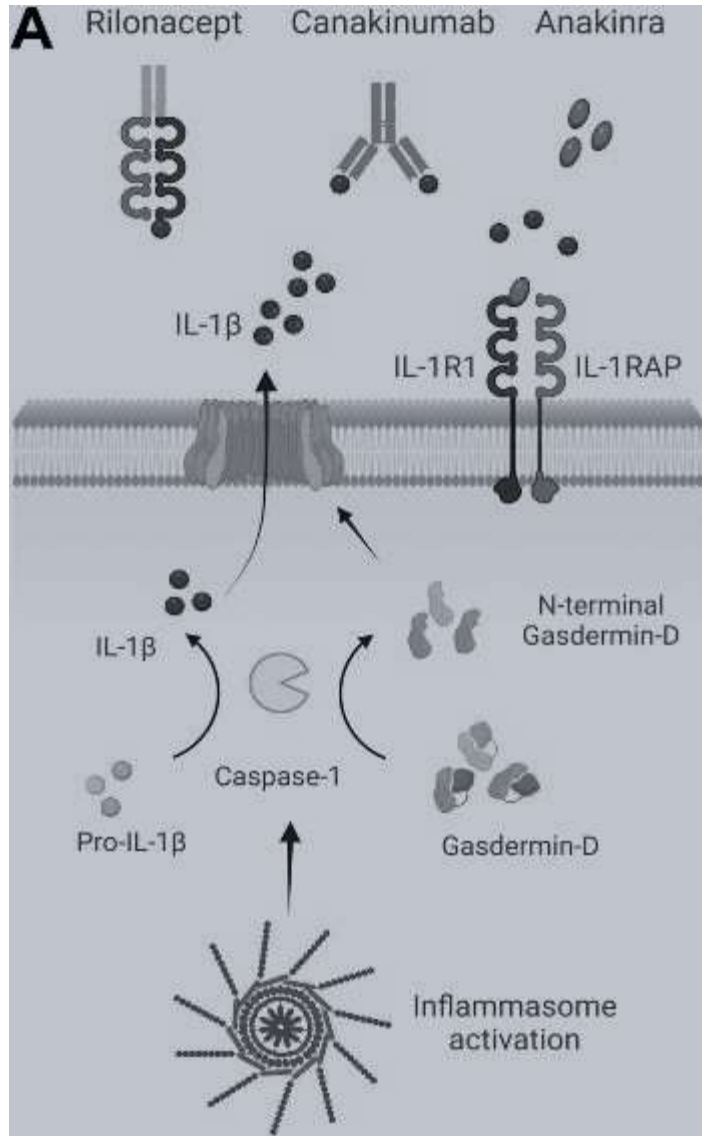
Kaspáz-1 inhibíció

NK- κ B mediált szubsztát transzkripció

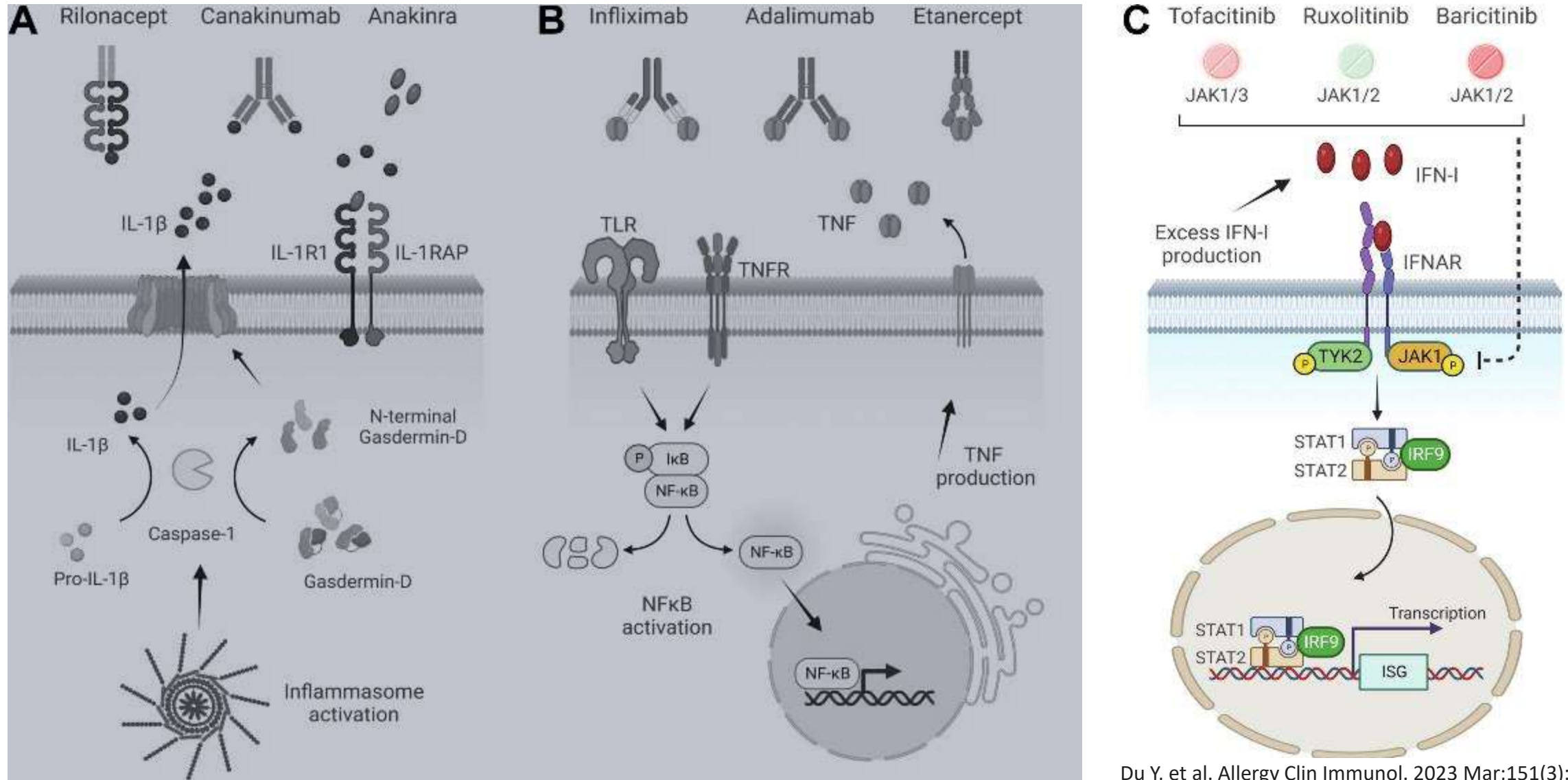
Inflammaszóma összeszerelés gátlása

ASC fehérje komplex kialakulás gátlása

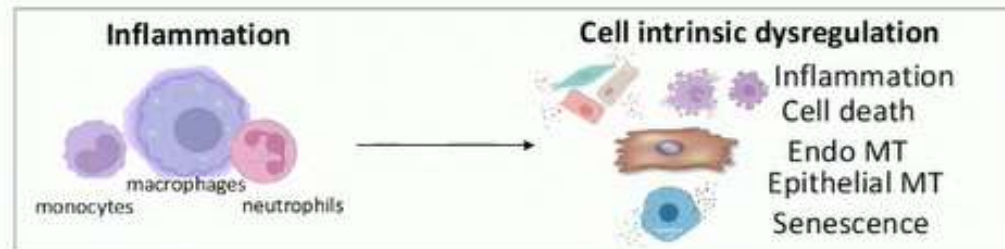
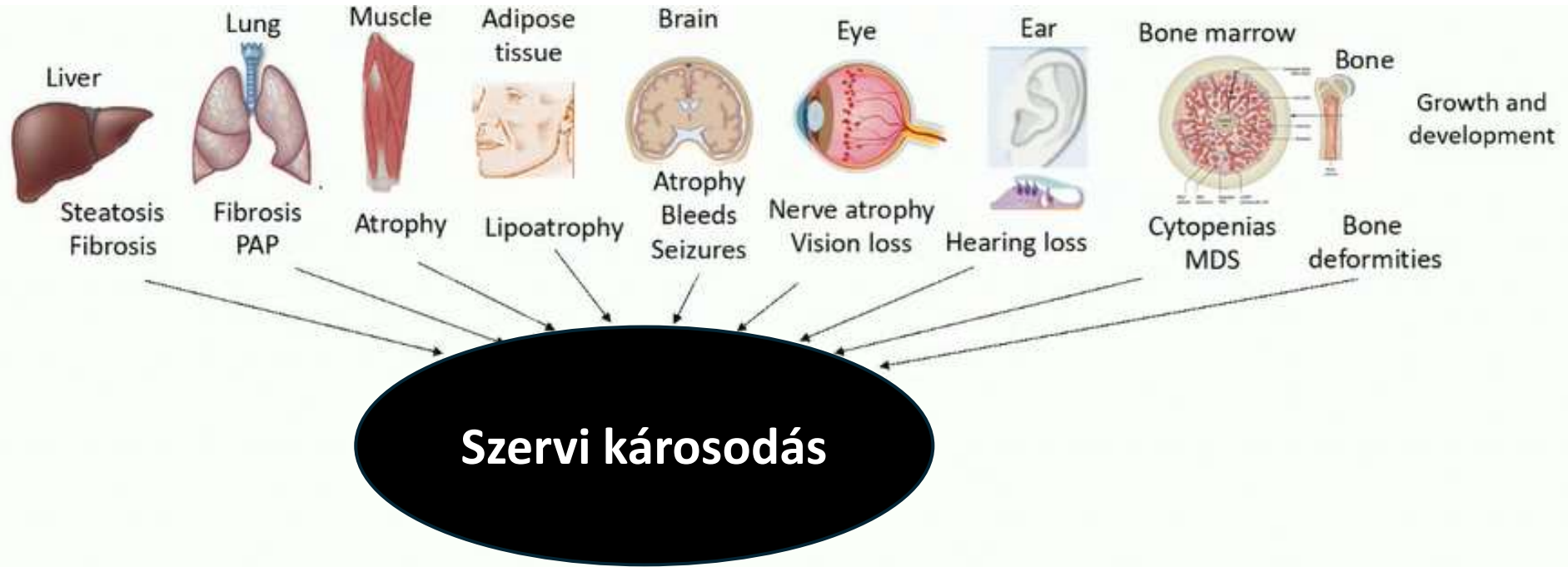
Patogenezis alapú relopathiákban



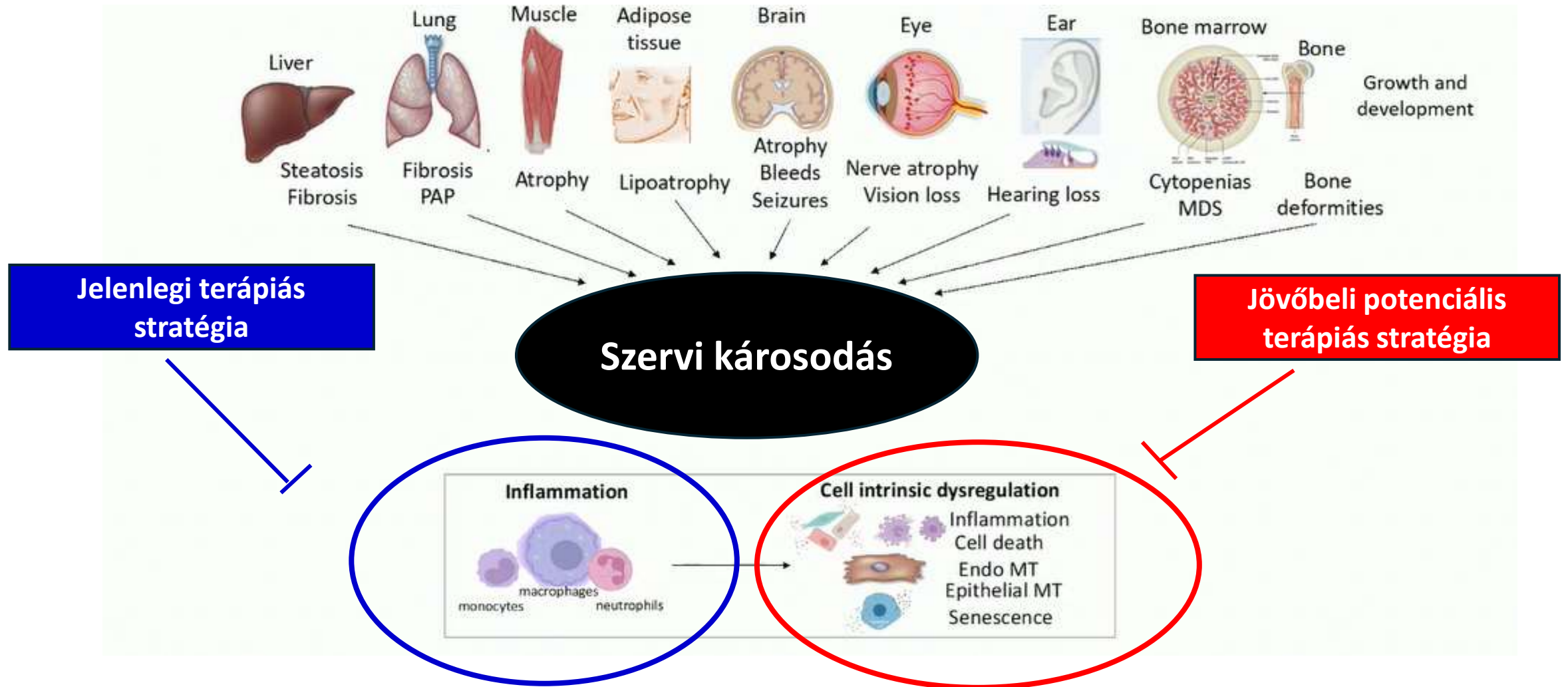
Patogenezis alapú interferonopathiákban



Kihívások a kezelésben: komplex szervi károsodások



Kihívások a kezelésben: komplex szervi károsodások



Összefoglalás

Korábban döntően a gyermekkori esetek voltak fókuszban, azonban ma már **egyre több a felnőttkorban felismert eset, sőt időskori manifesztációk**

A fenotípus alapján sokszor hasonlóak a tünetek az autoimmun betegségekhez – „mimics”

A jövő kihívásai...

- Az új generációs genomika használatával az eddig ismeretlen eredetű fenotípusok is jobban karakterizálhatóvá válnak
- Új célzott biológiai és kis molekulájú terápiák kifejlesztése
- Hematopoietikus őssejt transzplantáció és génterápia/editing használatának meghatározása



Köszönöm a figyelmet!