

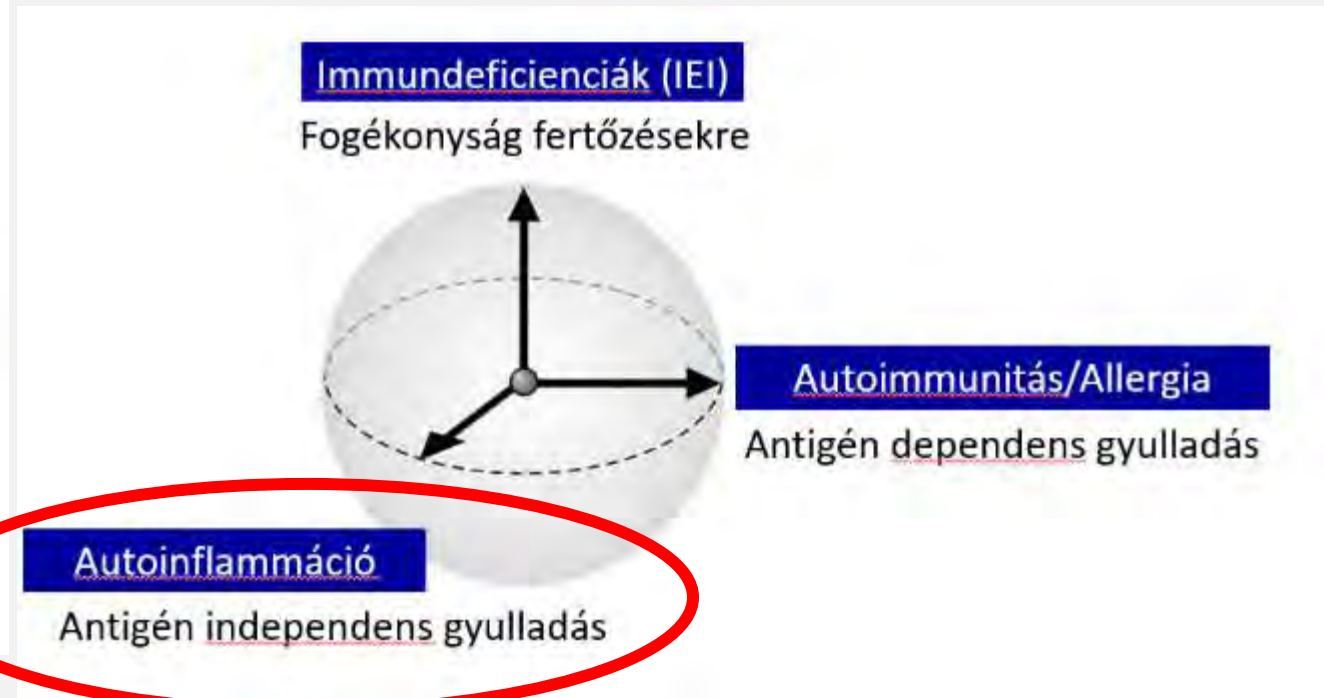
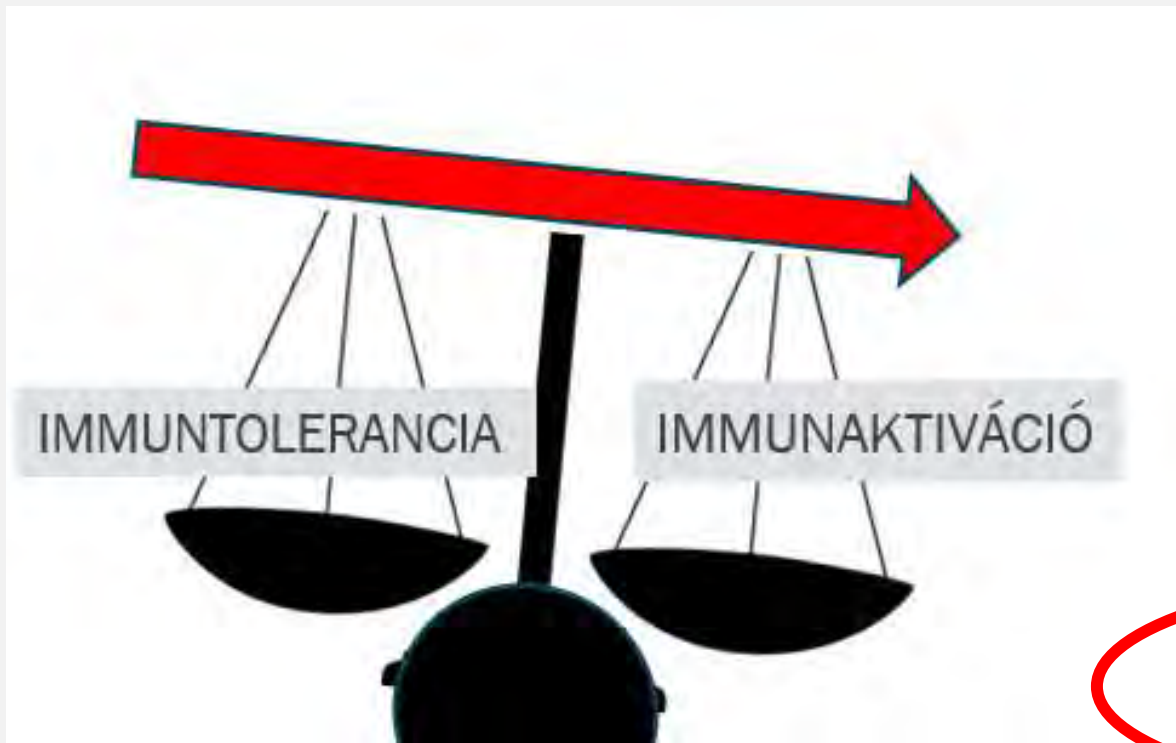
Autoinflammatorikus kórképek



Dr. Szamosi Szilvia
egyetemi docens
Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék
Reumatológiai és Immunológiai Klinika



Az immundiszfunkció 3 tengelye



Autoinflammáció fogalma

A veleszületett immunrendszer szabályozási zavara, melyet provokálatlan gyulladásoos epizódok jellemeznek

- 1 Az autoinflammáció fő jellegzetessége **a természetes (innate) immunválasz** kóros aktivációja fertőzések, autoantitestek és autoreaktív T-sejtek nélkül
- 2 **Prevalencia: tág határok között változik**, kezdve az extrém ritka monogénes kórképektől a felnőttkorban gyakori, népbetegségnek számító köszvényig
- 3 A **diagnózis sokszor késik**: kórképek raritása, a klinikai tünetek sokszínűsége és aspecificitása miatt
- 4 A korai felismerés és a molekuláris diagnózis segít a **célzott terápiák** megválasztásában

Autoinflammáció vs. autoimmunitás

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
Inflammatórikus citokinek

Diszregulált citokin termelés



Macrophagok



Monocyták



Neutrophilek



Egyéb, pl. hízósejtek,
endothel, epithelsejtek

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

Hol tartunk ma 2026-ban?

A jelen fókusz: elmozdulás a ritka, monogénes gyermekkori betegségektől a felnőttkori, szerzett (szomatikus) és komplex kórképek felé

Heberden: első esetismertetés (1802)

MEFV gén (1997)



Inflammaszóma (2012)



Next-generation sequencing (2008-)

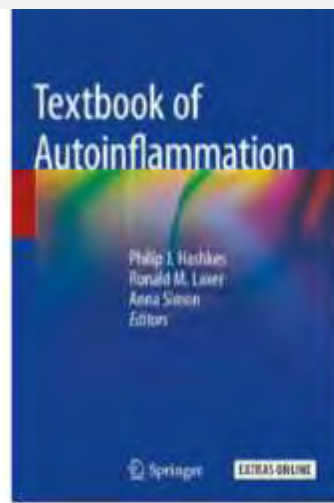
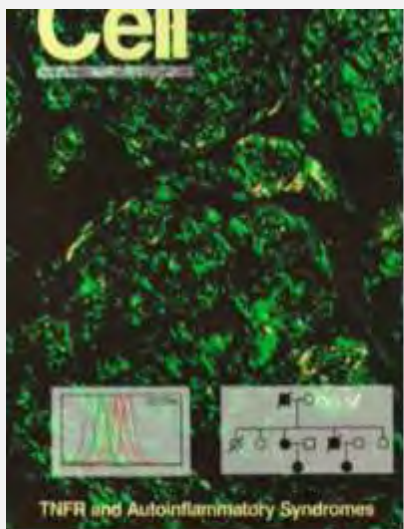


Újfajta öröklésmenetek:

- Digénes
- Szomatikus (postzygotikus) génmutációk



Felnőttkori/időskori formák (monogénes)

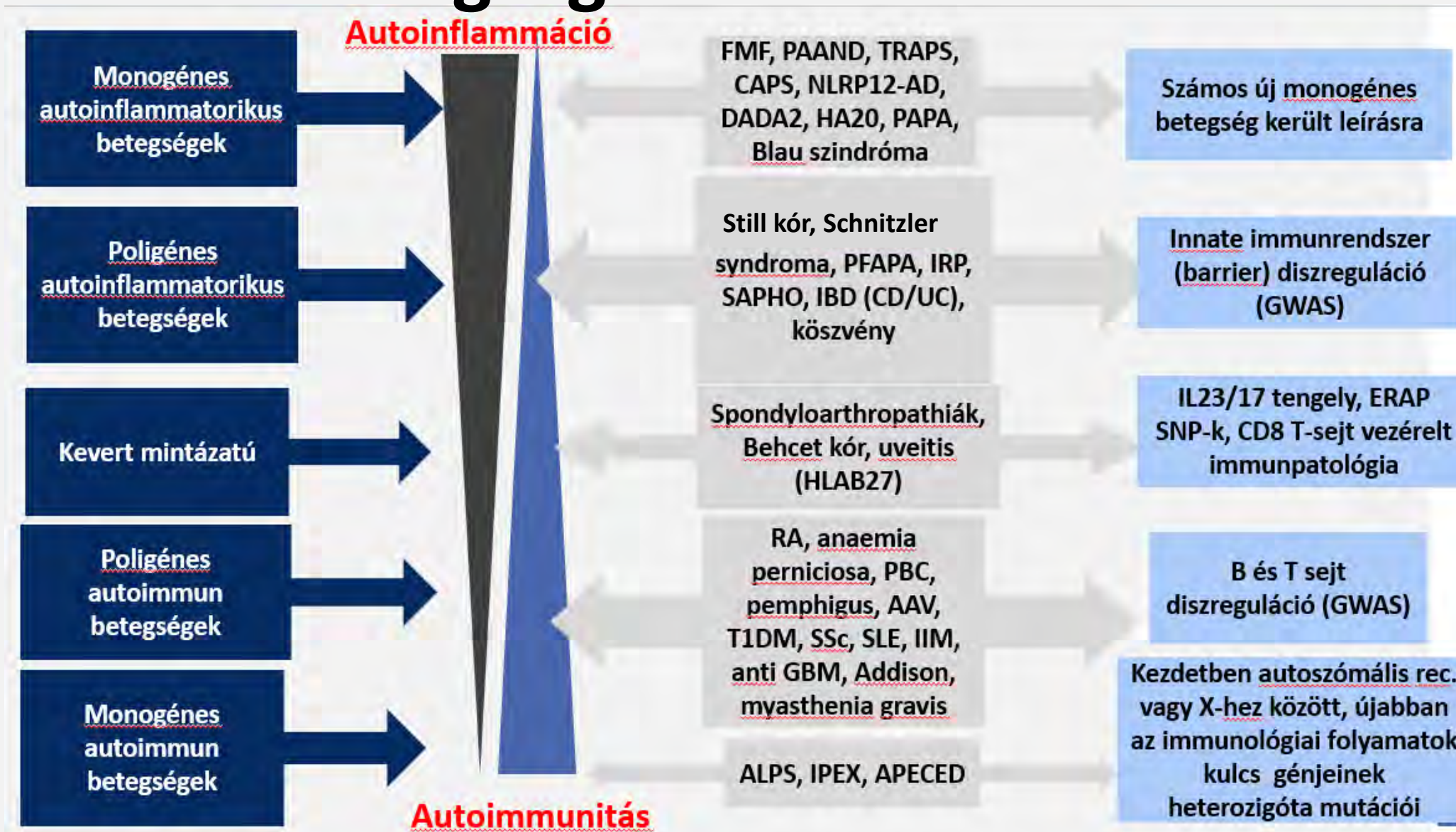


1999

2009

2019

Betegségek besorolása



Jellegzetességek és klinikai tünetek



- Az epizódok látszólag spontán (stressz, hideg, immunizáció)
- Élethosszig tartó, krónikus, vagy visszatérő lázas epizódok (jellegzetes lázgörbékkel), hidegrázás, magas akut fázis fehérje szintekkel
- **Egyéb gyulladásos tünetek:** bőr, ízületi- és izomgyulladás, szemgyulladás, GI tünetek, serositisek, CNS
- Ritka, de **potenciális komplikáció:** Amyloid A amyloidosis

Patogenezis- mintázatfelismerő receptorok

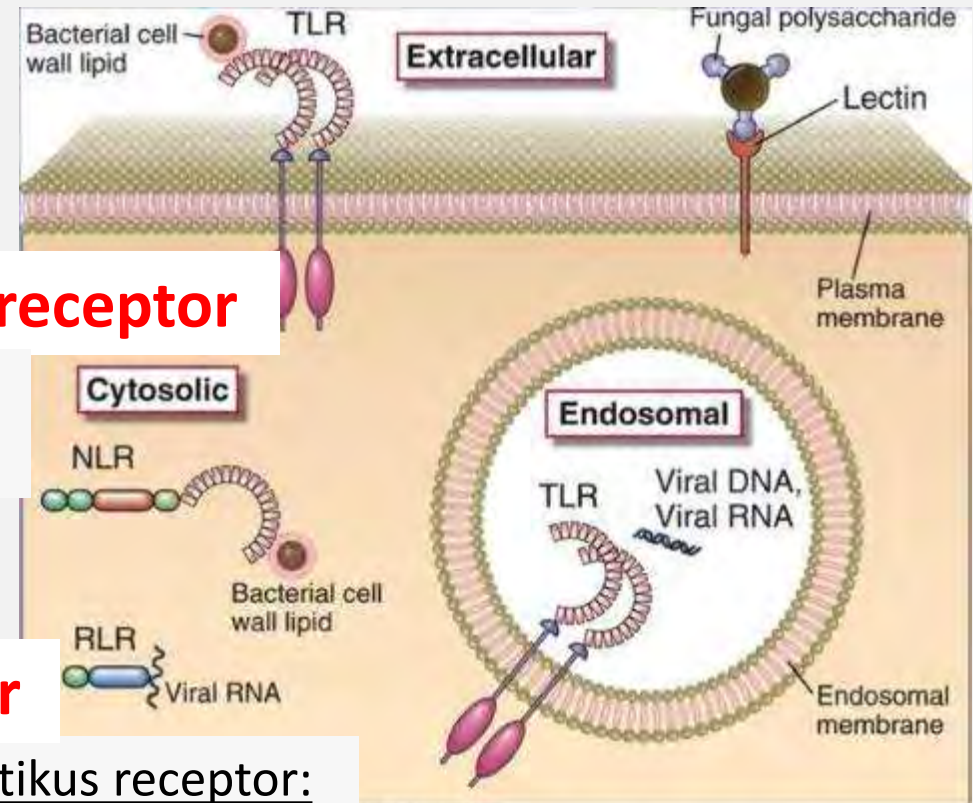
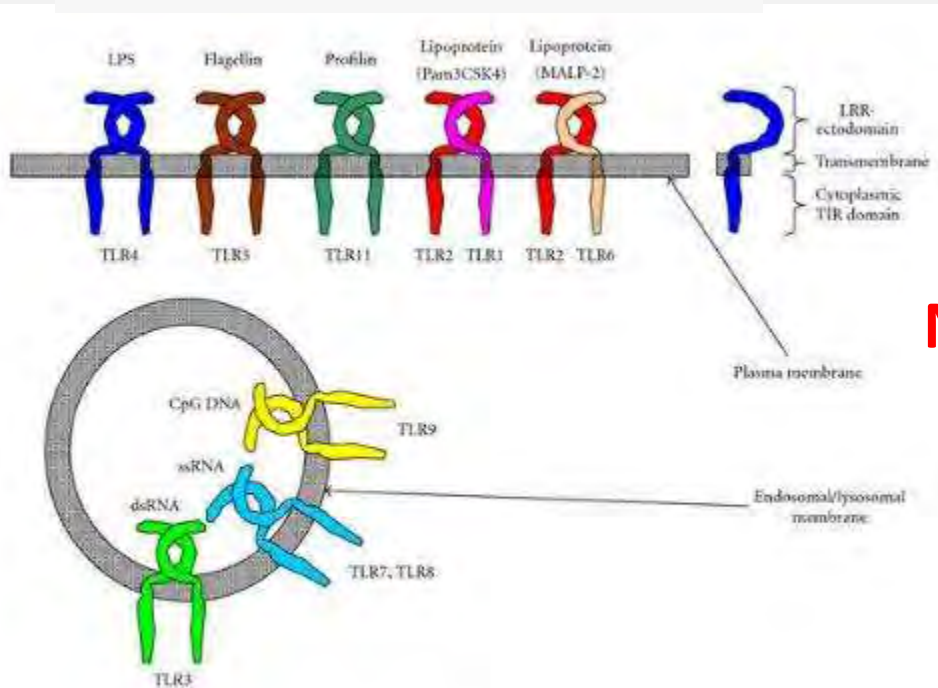
TLR

Lipid vagy protein TLR ligand
pl. LPS, flagelin

Plazmamembrán receptor:

CLR: C-típusú lektin receptor

Fungális poliszacharidok, koleszterin,
glikolipidek



NLR: NOD like receptor

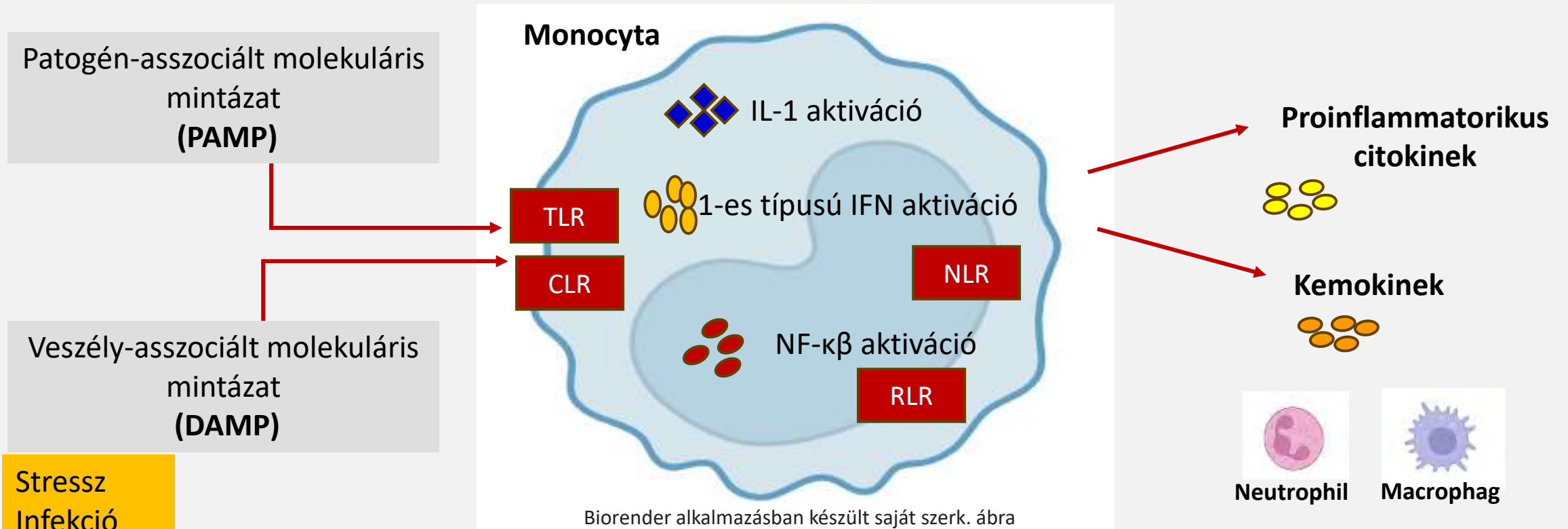
Baktérium sejtfa
peptidoglikánok

RLR: RIG like receptor

Intracelluláris citoplazmatikus receptor:
virális RNS felismerés

Intravezikuláris receptor:
Nukleinsav felismerés az
endoszómában

Autoinflammáció mechanizmusa

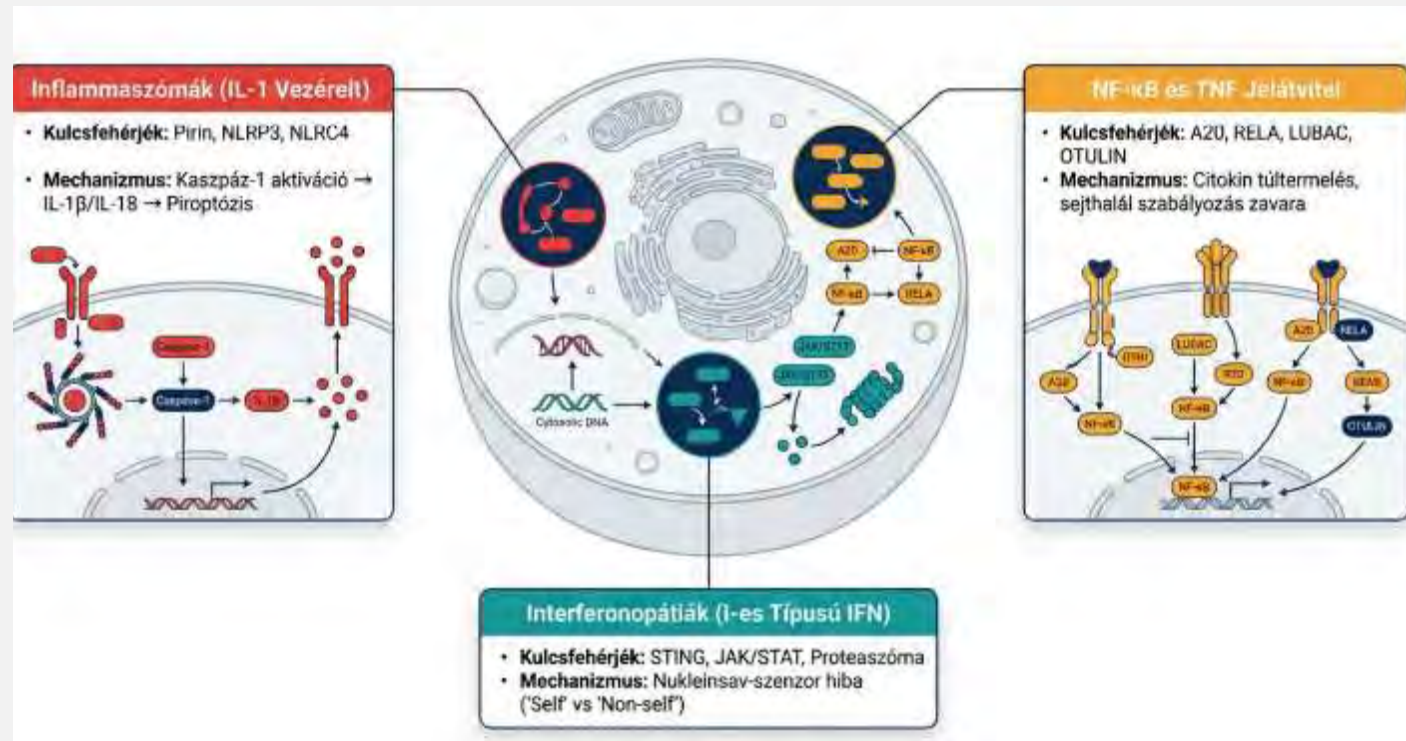


Stressz
Infekció
Trauma
Hidegthatás
Vakcináció
Menses
Terhesség

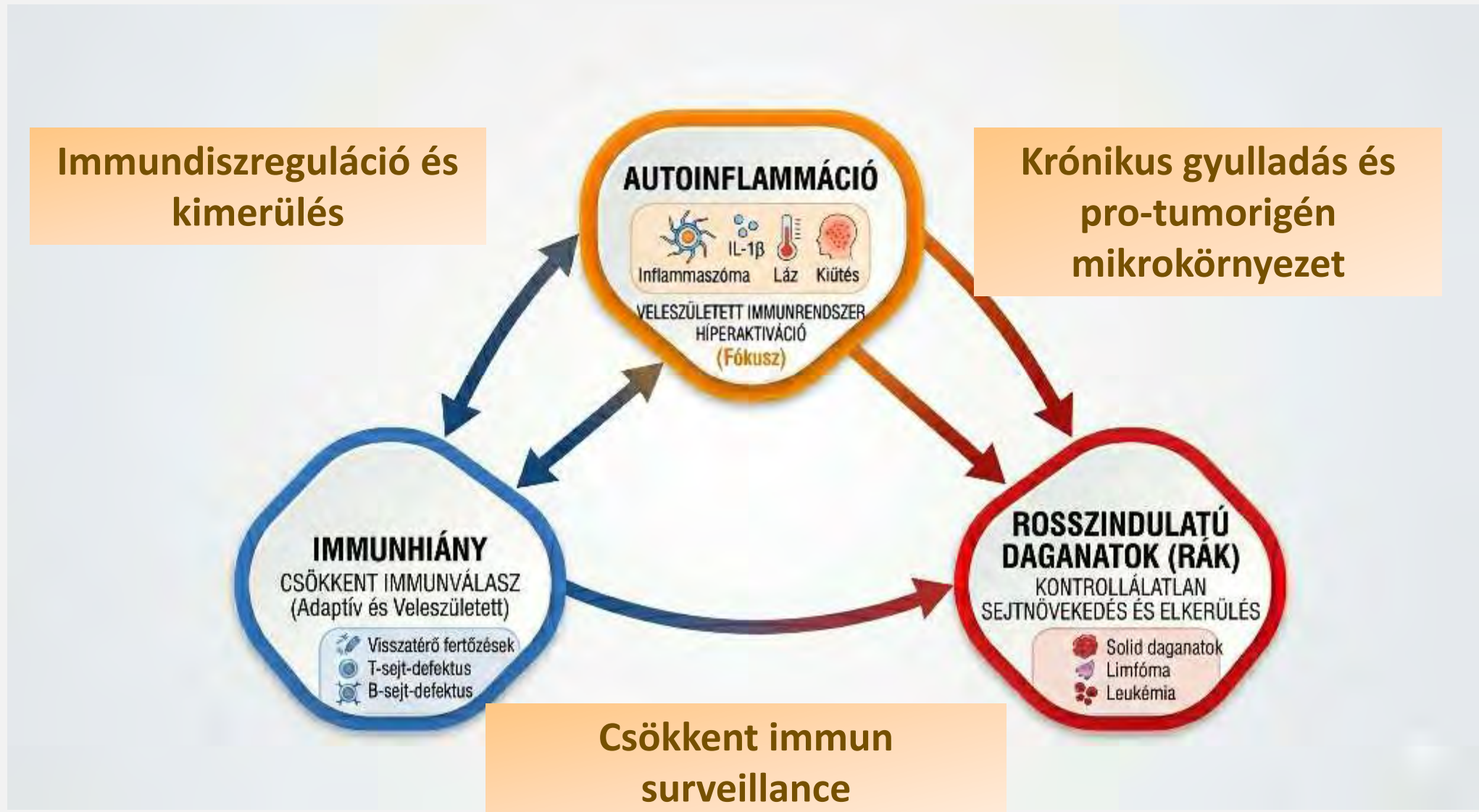
- Immuno-inflammatorikus útvonal aktiváció
- Steril gyulladás, a szervi károsodás veszélyével

A patogenezis 4 fő pillére

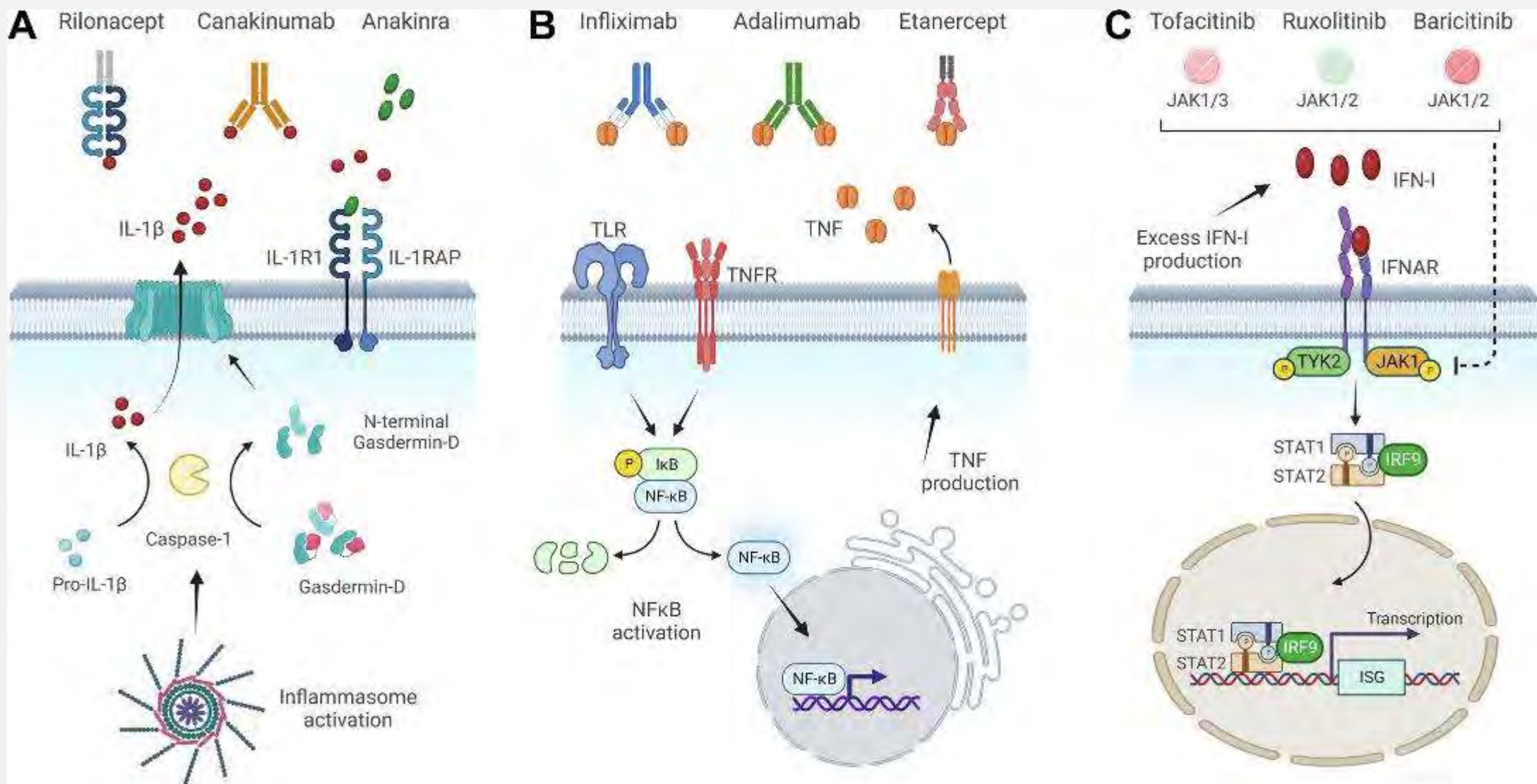
- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek - **inflammaszomopathiak**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiak**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiak**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiak, cytoskelopathiak, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



Autoinflammáció-malignitás-immunhiány



Patogenezis alapú kezelés



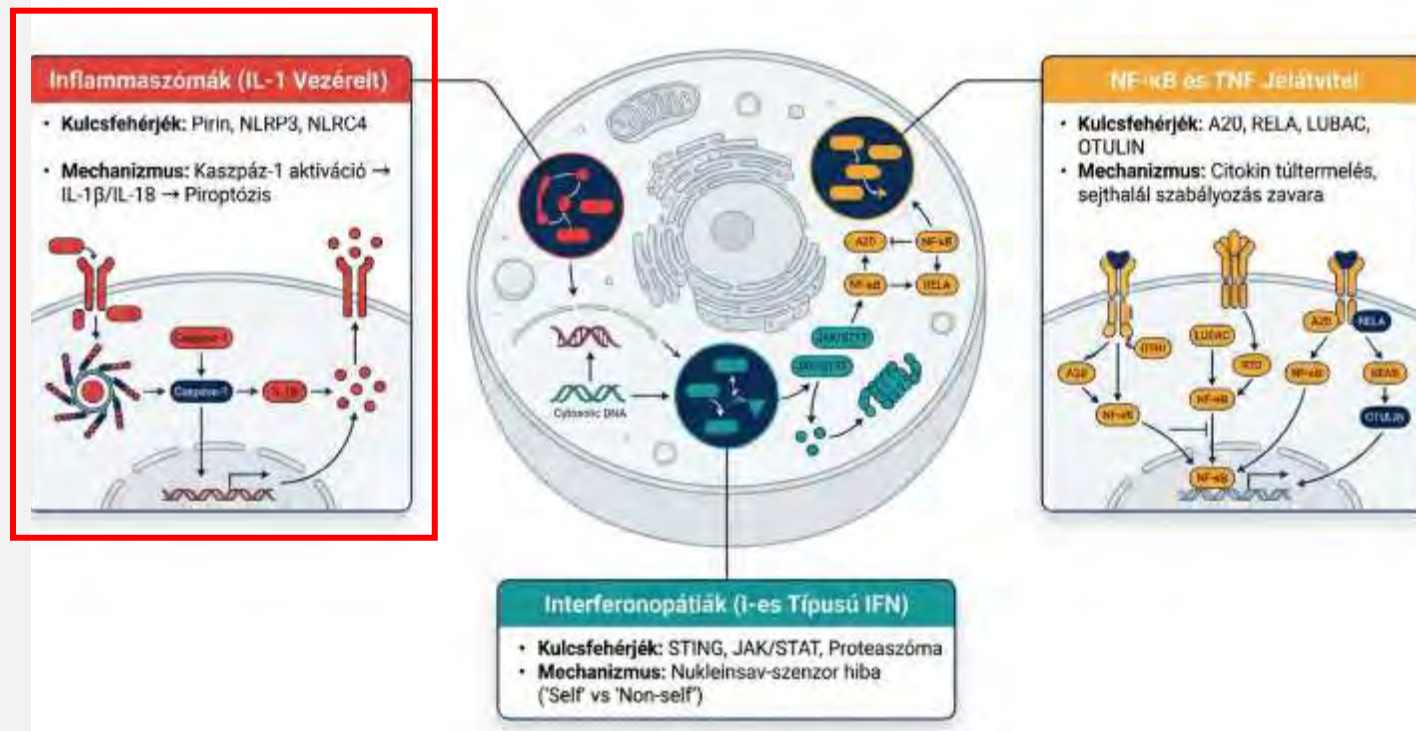
A patogenezis 4 fő pillére

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek - **inflammaszomopathiak**

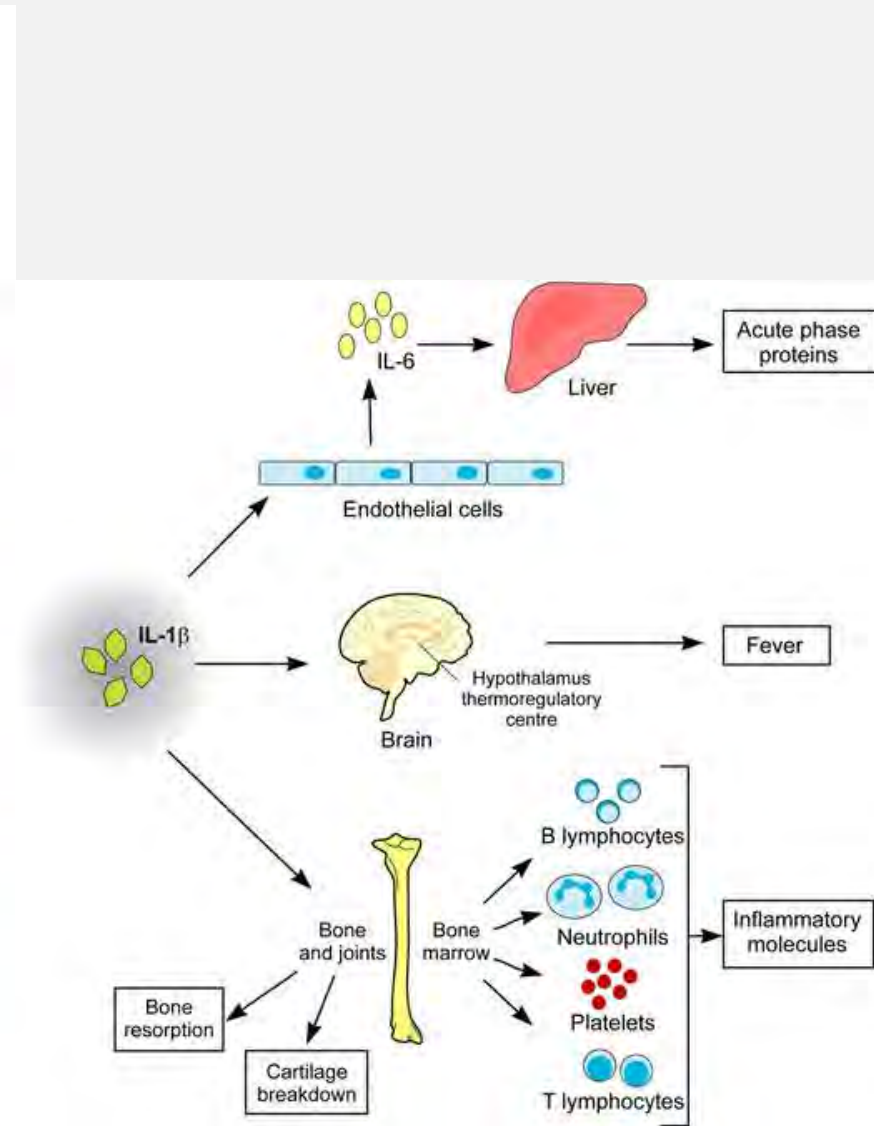
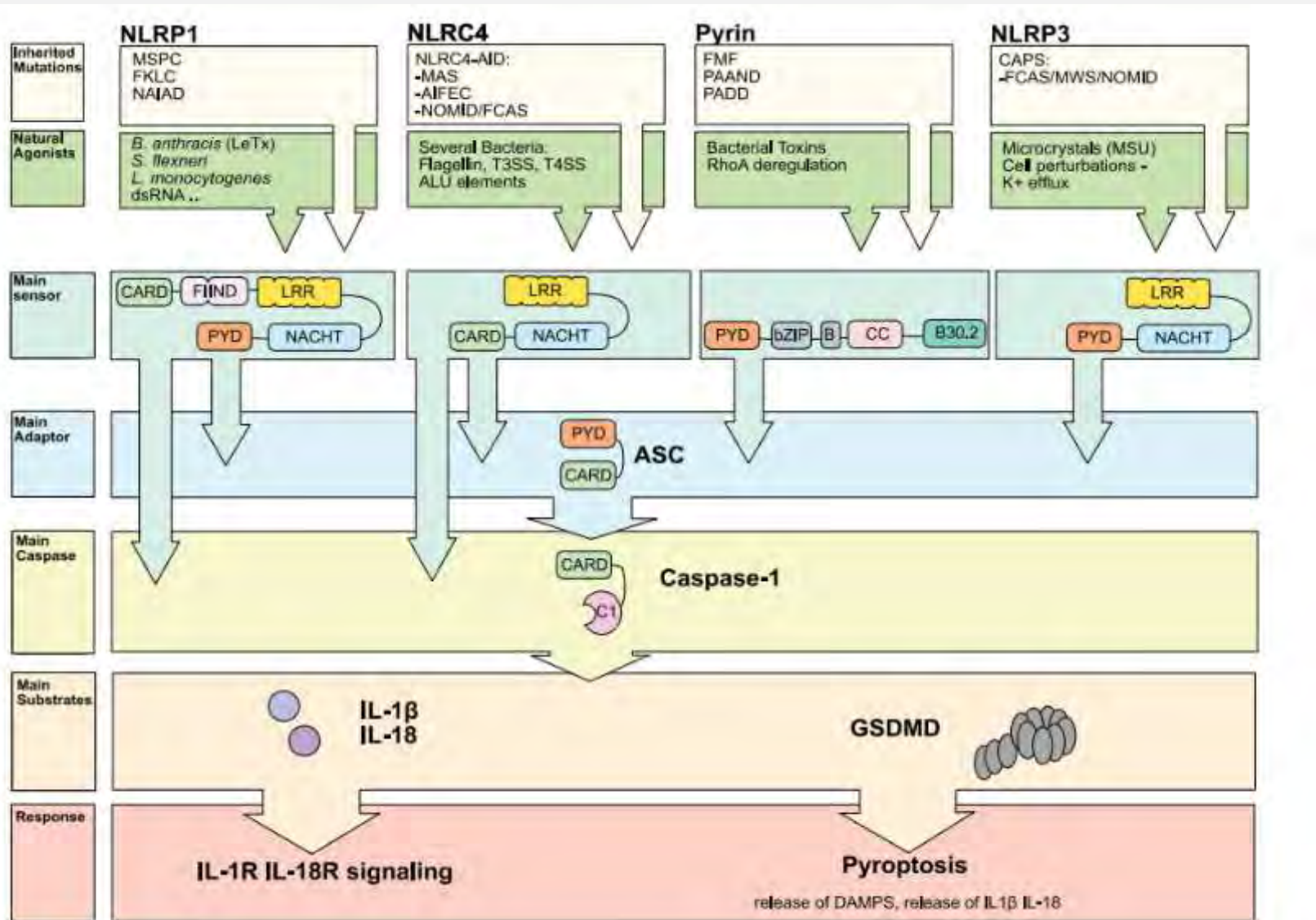
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiak**

- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiak**

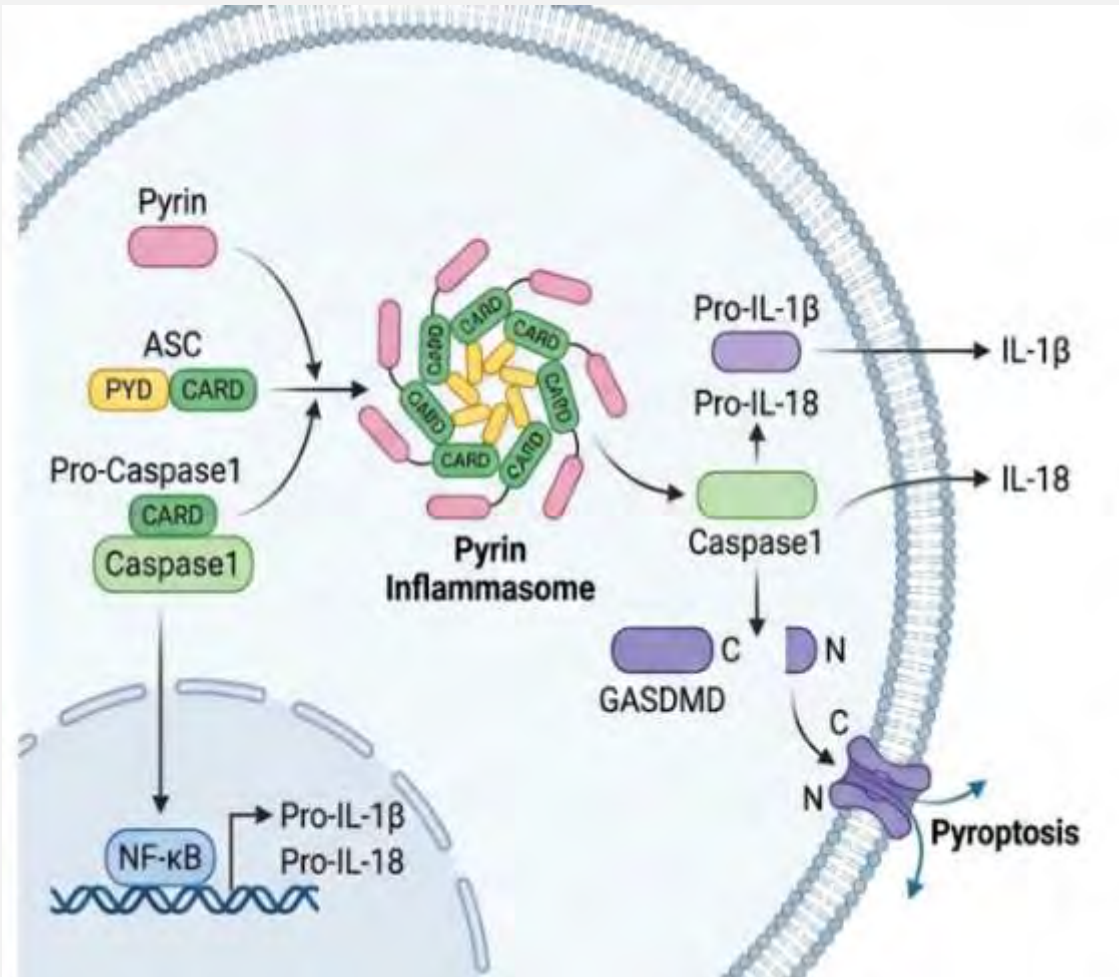
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiak, cytoskelopathiak, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



Inflammaszóma aktiváció



Inflammaszomopathiák- FMF



Mechanizmus:

A MEFV gén a **pyrin** fehérjét kódolja (szenzor)
Normál működés: RhoA kináz foszforilálja a pyrint, gátolva az aktivációt
Mutáció: gátlás megszűnik, inflammaszóma aktiváció, IL-1 β termeléssel

Klinikai kép (FMF):

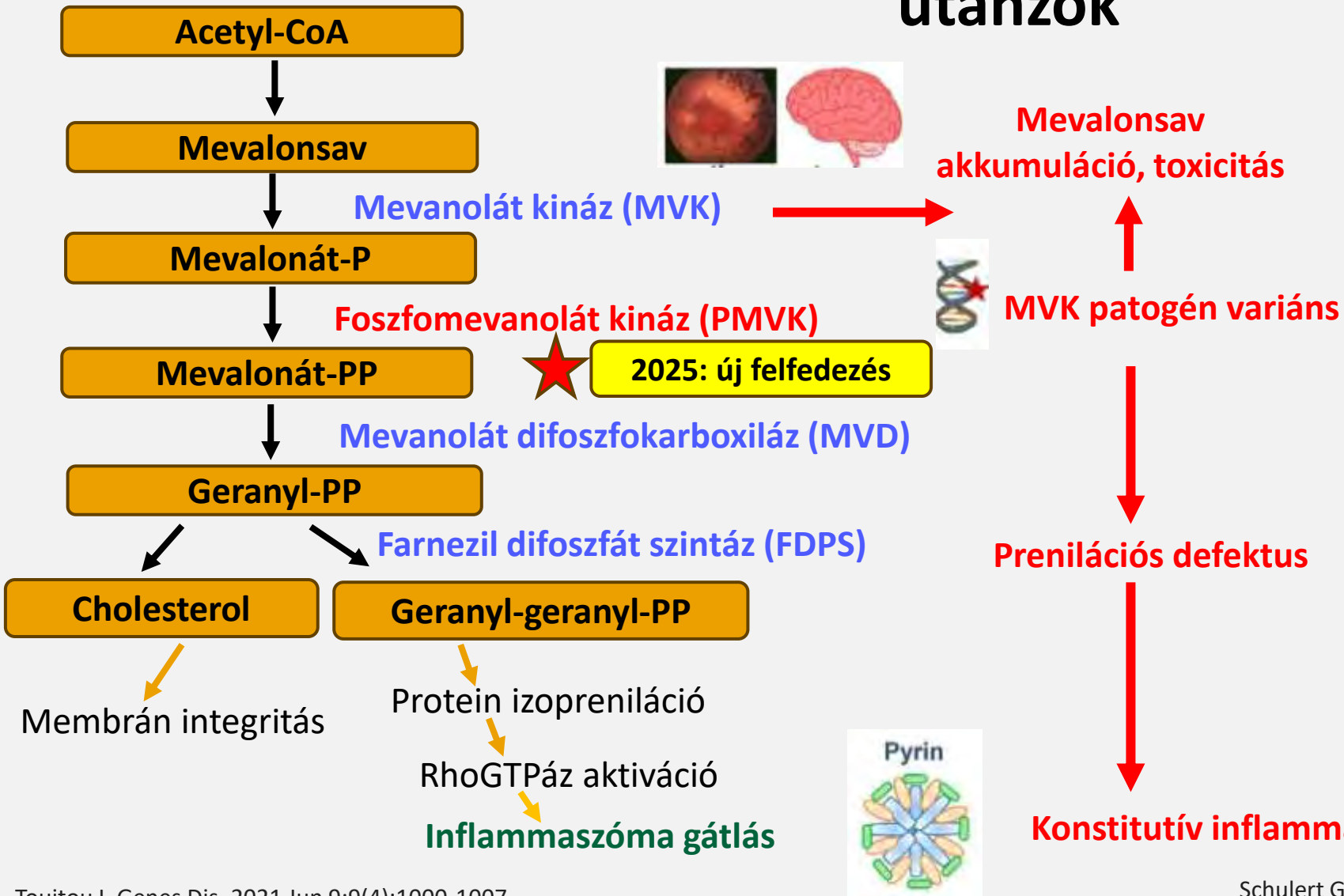
Rövid lázrohamok (1-3 nap)
Serositisek, erysipelas szerű kiütés
Szövődmény: AA amyloidosis



Terápia:

Kolchicin (mikrotubulus gátlás → RhoA aktiváció)

Mevanolát útvonal- klasszikus Hyper-IgD szindróma (HIDS) és új utánzók



Klasszikus HIDS:

Mechanizmus: izoprenoid hiány → RhoA inaktiváció → **pyrin aktiváció**
Tünetek: magas IgD, láz, nyaki lymphadenopathia, hasi fájdalom

2025: PMVK mutációk (új utánzók)

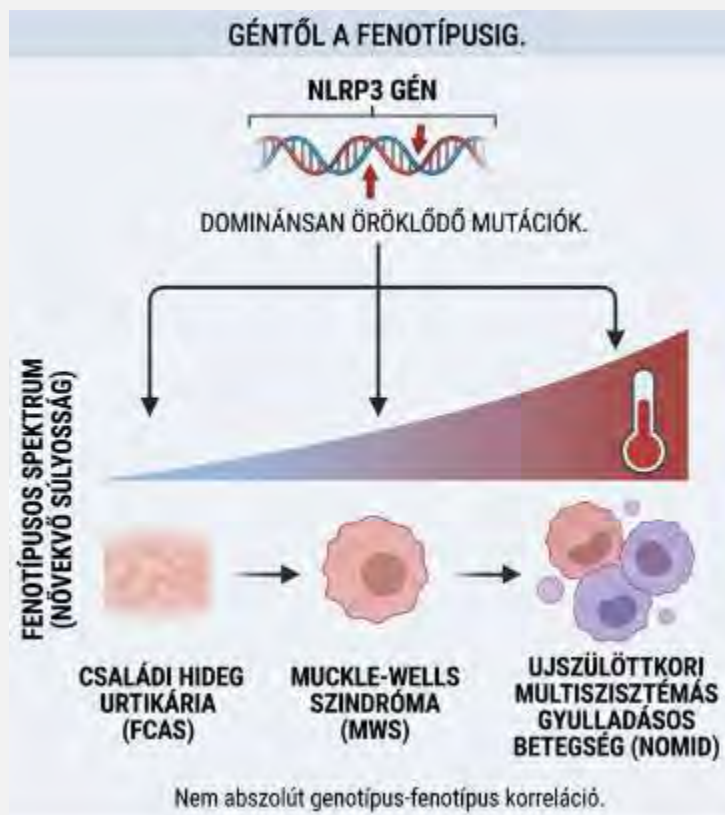
Jelentőség: a betegek klinikai képe HIDS-re utal, de az MVK gén ép
Mechanizmus: a mevalonát útvonal következő lépcsőfoka blokkolódik
Terápia: IL-1 gátlás

Kriopyrinopathiák (CAPS) és az NLRP3 variánsok funkcionális osztályozása



2025: új törekvés

A CAPS spektrum: korábban fenotípus spektrum növekvő súlyosság alapján, most 5 csoport a klinikai jelentőség alapján → NLRP3 variánsok funkcionális sokszínűsége



34 féle NLRP3 variáns: 5 csoportot alkottak

Enyhe/VUCS

Csak priming és aktivációs szignálra reagálnak (hasonló a vad típushoz)

Súlyos variánsok

Konstitutív aktiváció (nincs szükség szignálra) → spontán sejthalál

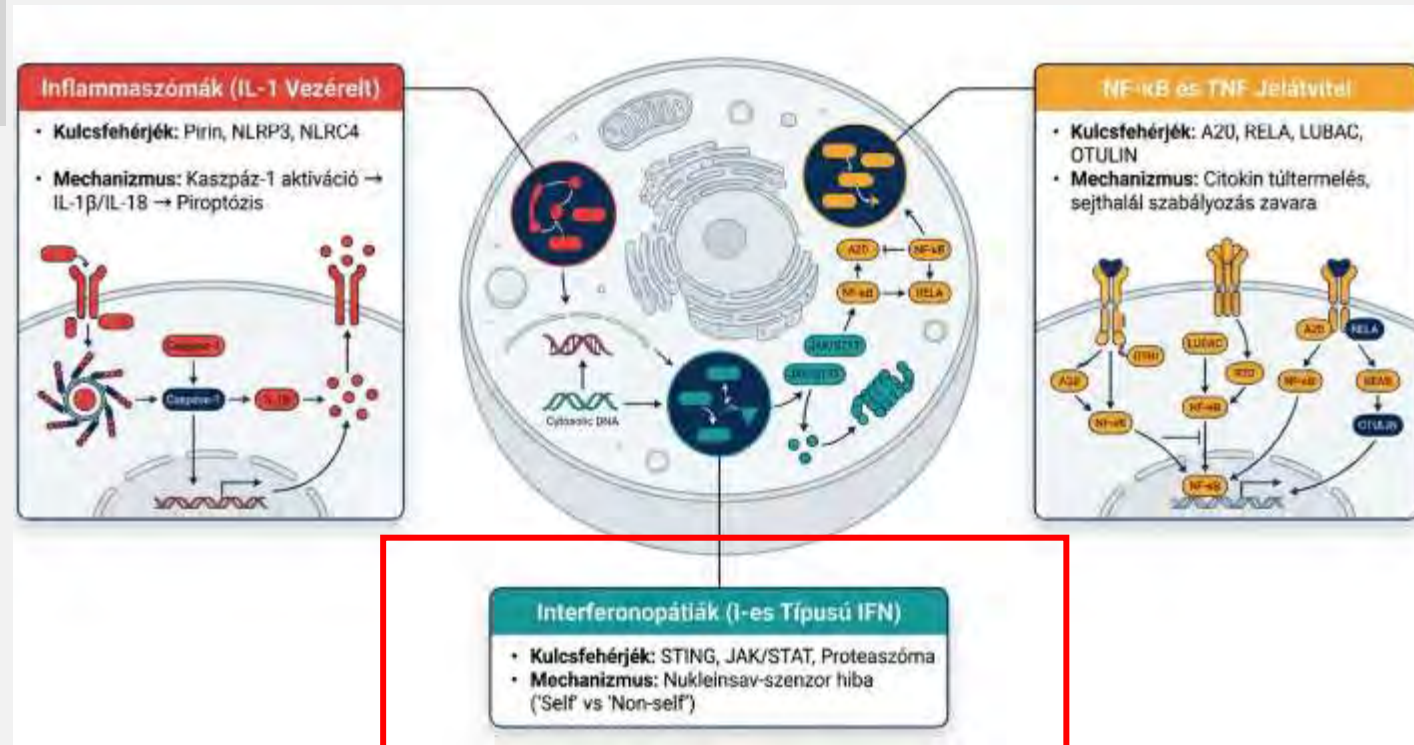
Jelentőség

Segít eldönteni a bizonytalan jelentőségű variánsok (VUCS) patogenitását

VUCS: variants of unknown clinical significance

A patogenezis 4 fő pillére

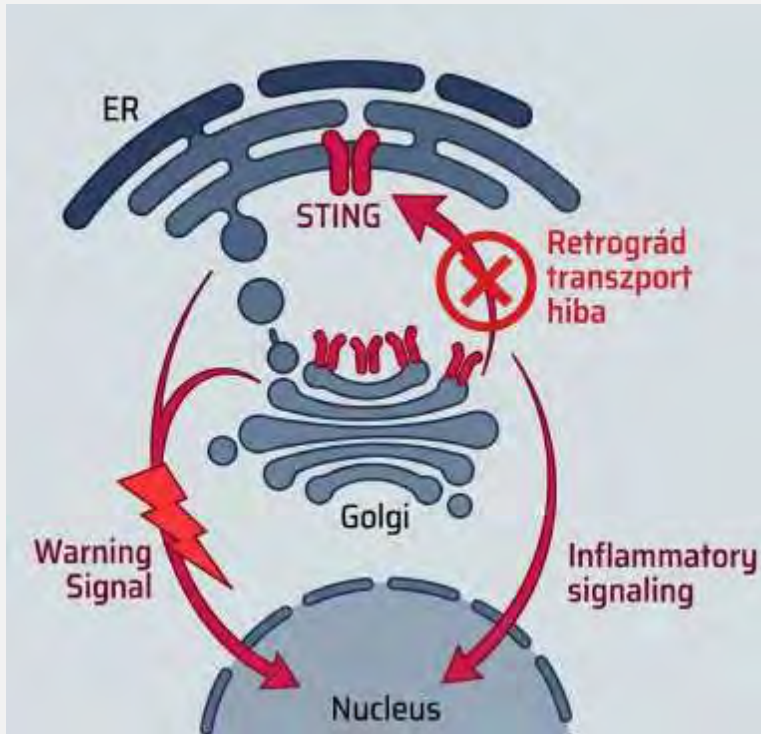
- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek - **inflammaszomopathiak**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiak**
- ~~Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiak**~~
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiak, cytoskelopathiak, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



Interferonopathiák spektruma

Mechanizmus: a sejt a saját nukleinsavait (DNS/RNS) hibásan, vírusnak érzékeli
→ folyamatos I-es típusú interferon aktiváció

STINGopathiák: tüdő és az erek a célkeresztben



ARF1 mutáció

„Beragadt gázpedál”:
Golgi transzport hiba → a
STING a Golgiban reked →
aktiváció

Klinikai fenotípus



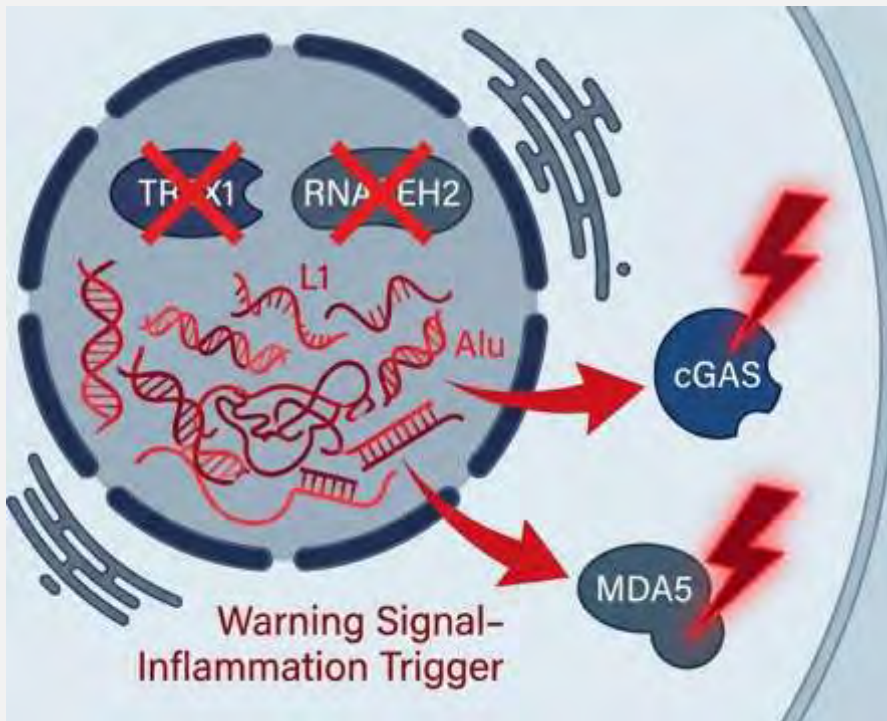
SAVI esetén a STING1 gain of function mutációja konstitutív aktivációt okoz
COPA szindrómában az ER Golgi trafficking hibás

- **Súlyos interstitialis tüdőbetegség és alveolaris vérzés**
- **Vasculopathia, necrosis, autoamputáció**
- **Polyarticularis arthritis**

Interferonopathiák spektruma

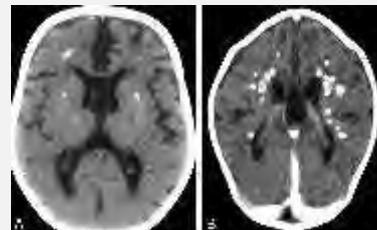
Mechanizmus: a sejt a saját nukleinsavait (DNS/RNS) hibásan, vírusnak érzékeli
→ folyamatos I-es típusú interferon aktiváció

Aicardi-Goutières szindróma spektruma



Kulcsgének: TREX1,
RNASEH2A-C, ADAR, IFIH1

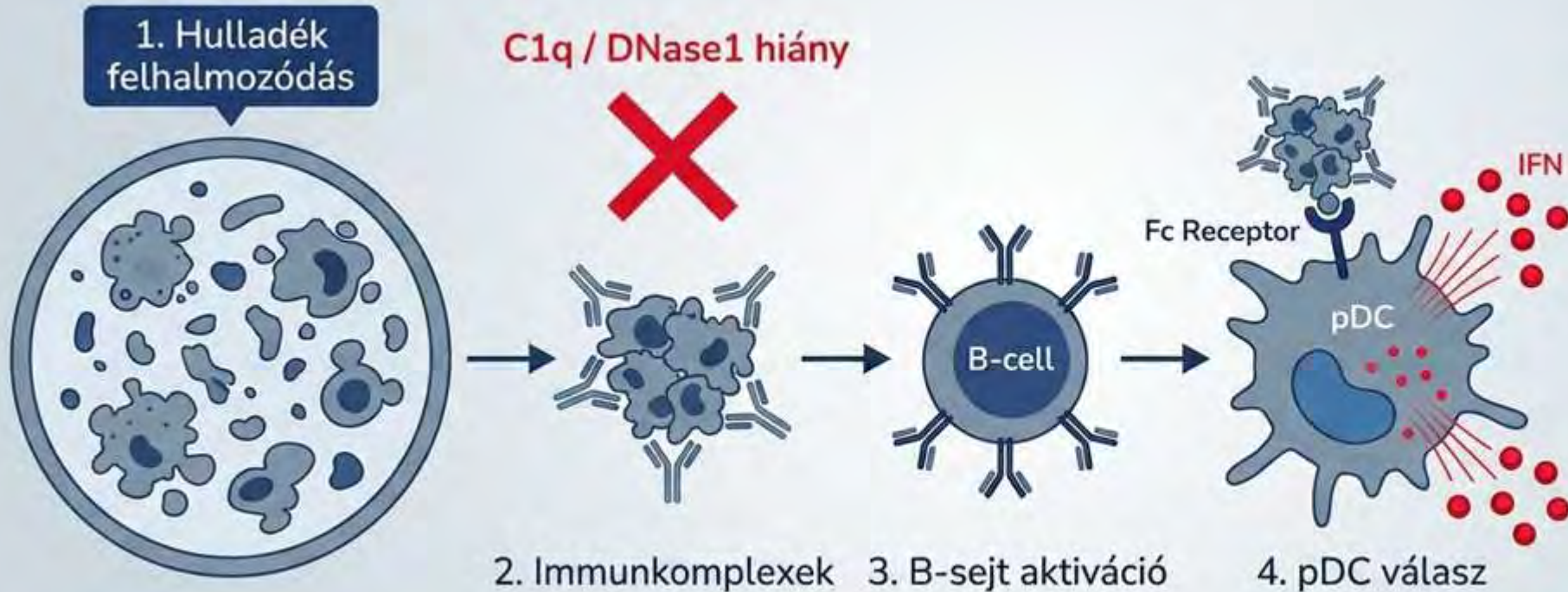
Klinikai fenotípus



Hibás nukleázok (TREX1), vagy RNS szerkesztők (ADAR) miatt endogén „hulladék” (L1, Alu) és RNS/DNS hibridek felhalmozódása

- **Korai kezdetű encephalopathia**
- **Intracraniális meszesedés (basalis ganglionok)**
- **Fagyás-szerű bőrtünetek (chilblain)**

Monogénes SLE



A Kulcskülönbség: Míg az interferonopátiák a sejt belsejében lévő érzékelési hibák, a monogénes SLE az extracelluláris tér takarításának hibája.

Új felfedezés: TLR7 "Gain-of-function" mutáció azonosítása.

Diagnosztikus kereszteződés

SLE Dominancia

- Immunkomplex-nephritis



- Specifikus autoantitestek (anti-dsDNA)



- Fotoszenzitivitás, pleuritis

A Közös Halmaz

- I. típusú IFN szignatúra



- Különböző cytopeniák

- ANA pozitivitás



Interferonopátia Dominancia

- Bazális ganglion meszesedés



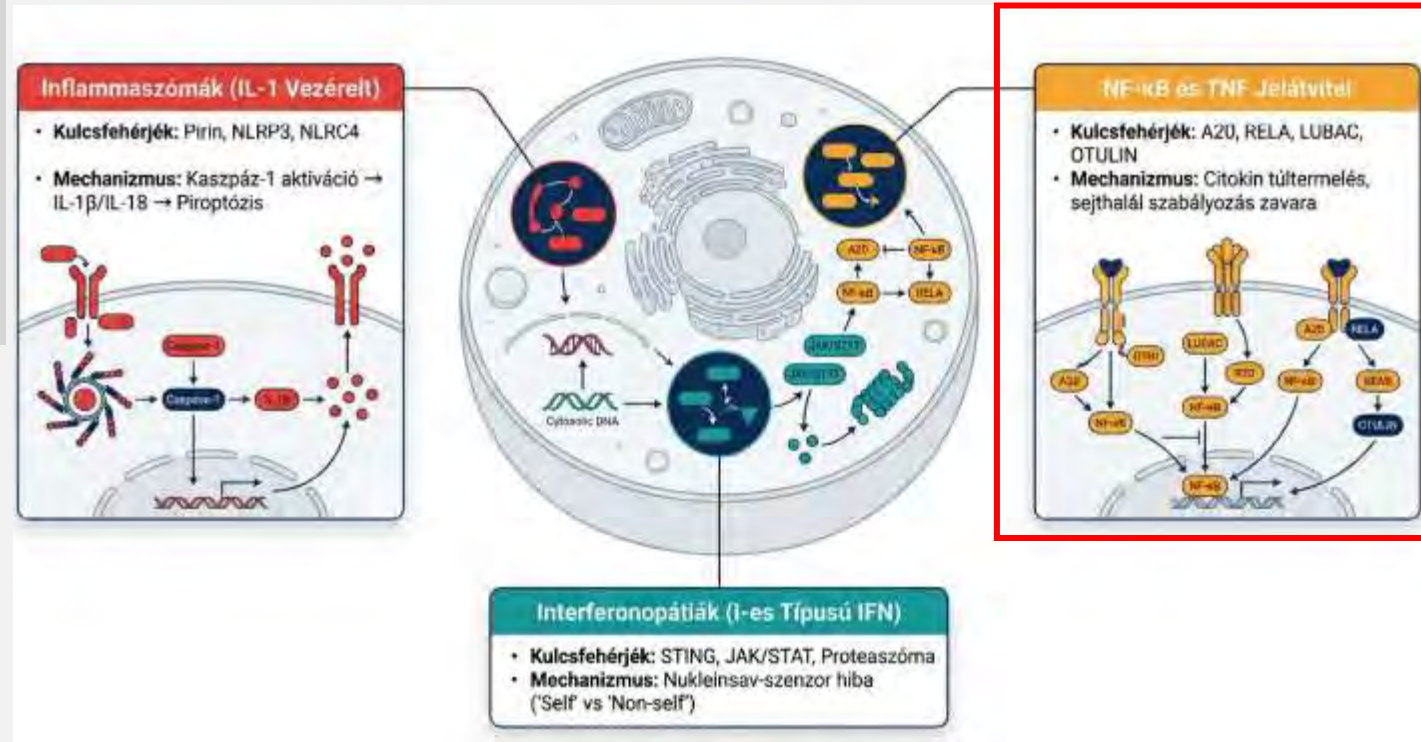
- Progresszív tüdőfibrosis (SAVI)



- Súlyos neurológiai deficit (AGS)

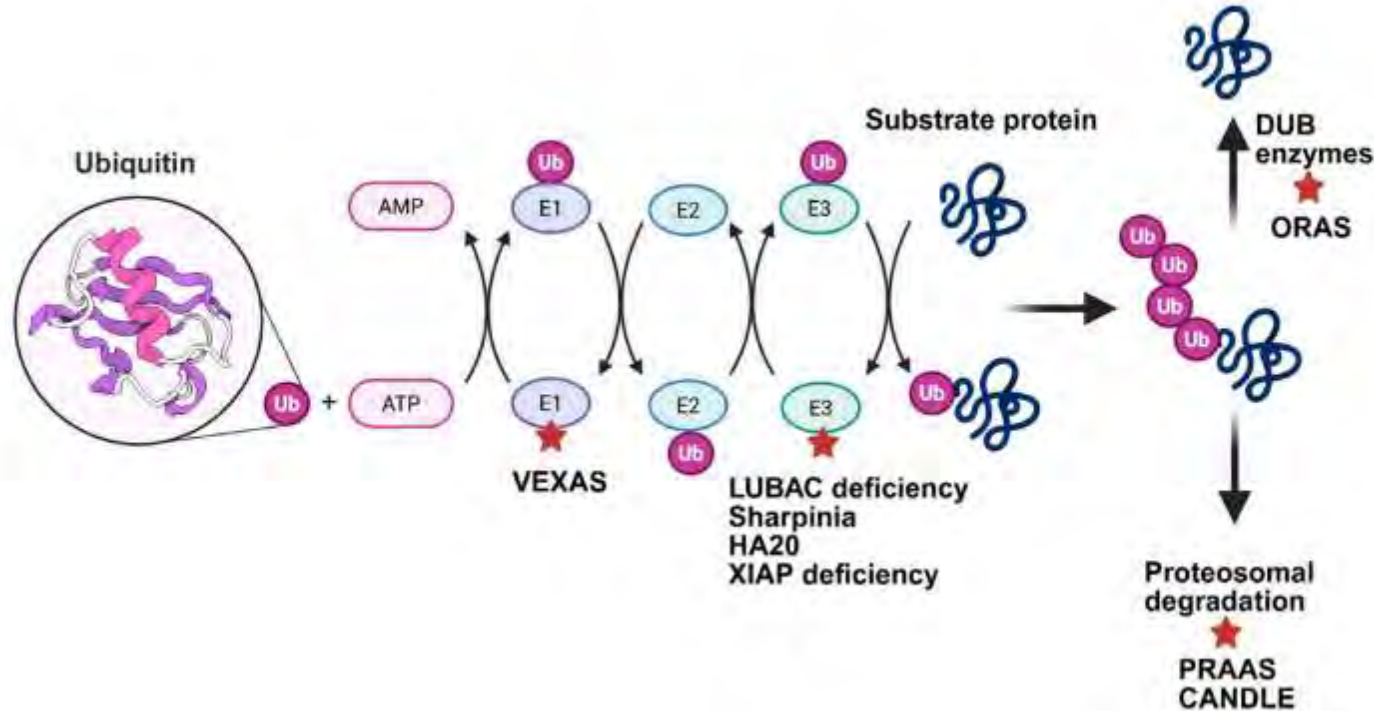
A patogenezis 4 fő pillére

- IL-1 mediálta autoinflammatorikus betegségek - **inflammaszomopathiak**
- 1-es típusú IFN mediálta autoinflammatorikus betegségek - **interferonopathiak**
- Aberráns NF- κ B szignalizáció és/vagy TNF aktivitás - **relopathiak**
- Komplex/kevert autoinflammatorikus betegségek – **granulopathiak, cytoskelopathiak, enzim deficienciák, metabolizmus zavarai?**



Ubikvitináció: a láncreakció zavarai

Poszttranszlációs módosítás, a fehérjék proteaszómális lebontását szabályozza



1. Aktiválás (E1)

→ UBA1, UBA6

→ ATP-függő

2. Konjugáció (E2)

→ ubikvitin átvitel

3. Ligáció (E3)

→ célfehérje felismerés

→ ubikvitin kapcsolás

Specifitás

→ több célfehérje

→ több ligáz

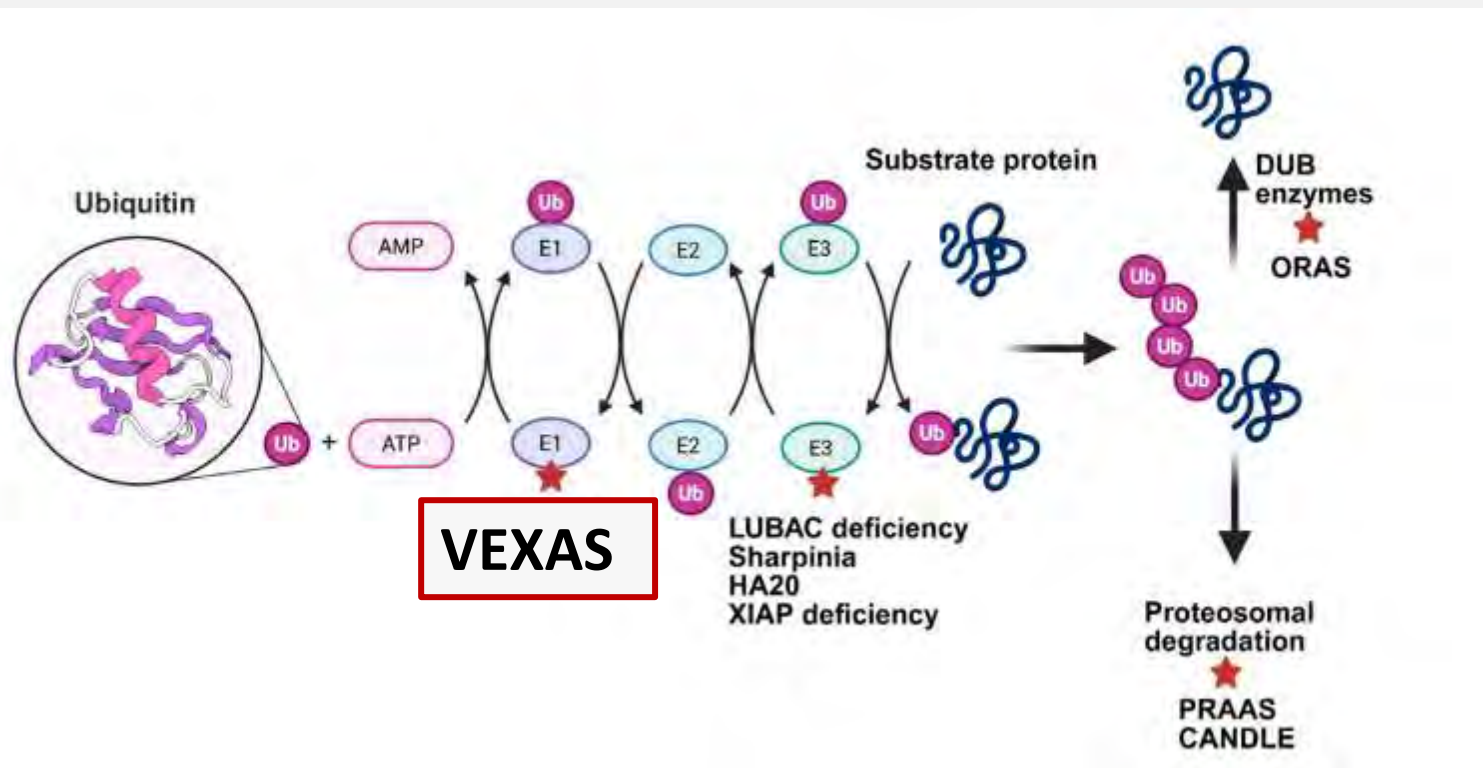
Ubikvitin mintázat

→ funkció meghatározása

→ fehérje sorsa

Ubikvitináció: a láncreakció zavarai

Poszttranszlációs módosítás, a fehérjék proteaszómális lebontását szabályozza



1. Aktiválás (E1)

→ UBA1, UBA6

→ ATP-függő

2. Konjugáció (E2)

→ ubikvitin átvitel

3. Ligáció (E3)

→ célfehérje felismerés

→ ubikvitin kapcsolás

Specifitás

→ több célfehérje

→ több ligáz

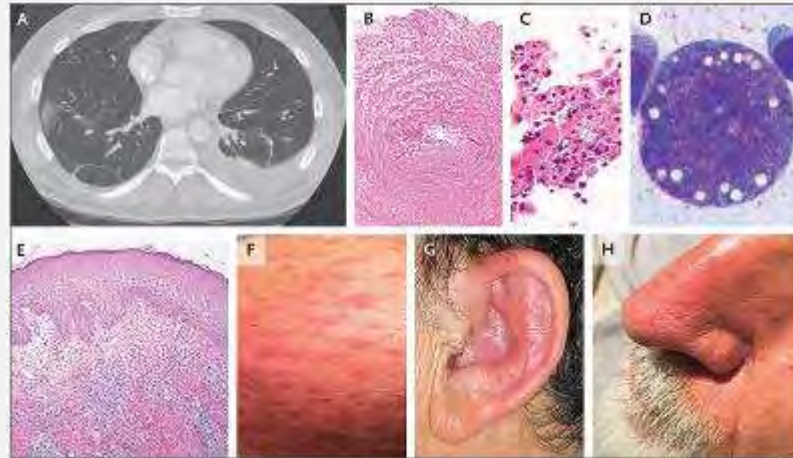
Ubikvitin mintázat

→ funkció meghatározása

→ fehérje sorsa

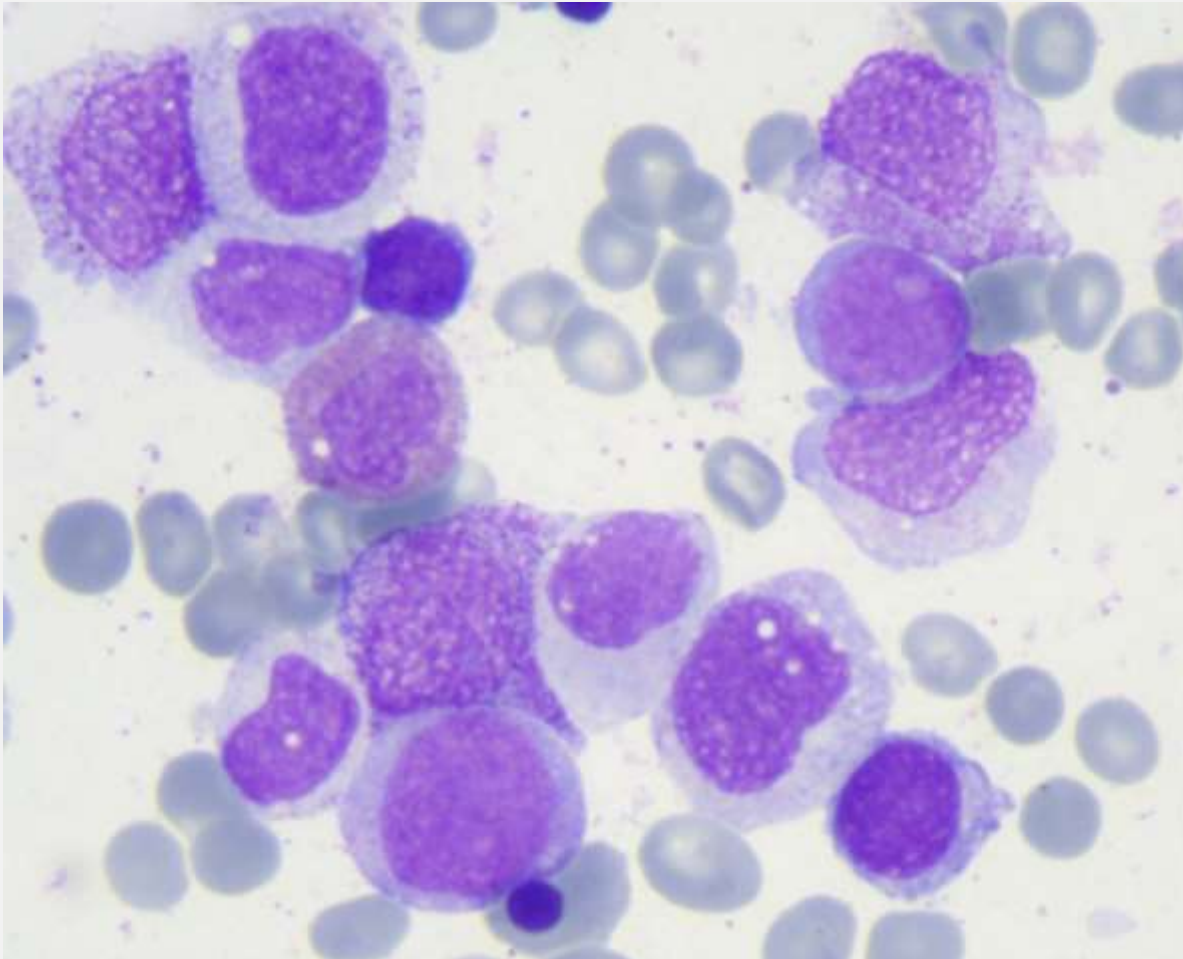
VEXAS szindróma- hematoinflammatorikus betegség

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



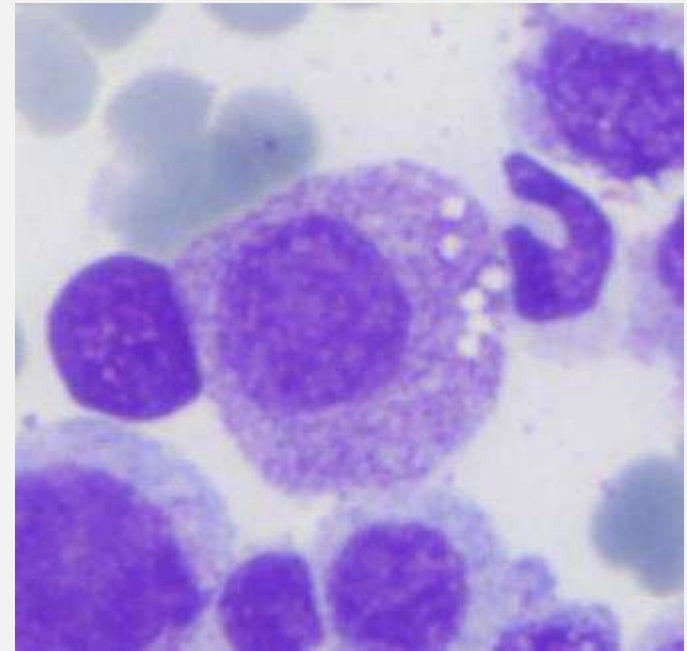
- UBA1 gén szomatikus mutáció: protein homeosztázis
- Idős férfi betegek autoinflammatorikus kórképe
- Hematológiai betegségek (MM, monoklonális gammopatia), neutrophil dermatosis, láz, thromboembolia, tüdő infiltrátumok, magas gyulladásos értékek)
- Csontvelő: myeloid, erythroid prekursor sejtekben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

Csontvelői mintavétel-sternum punkció



Dr. Váróczy László és Dr. Méhes Gábor anyagából

Myeloid dysplasia és érésgátlás
Korai prekursorokban granulációs
defektus, 5-10%-ban vacuolumok



VEXAS szindróma

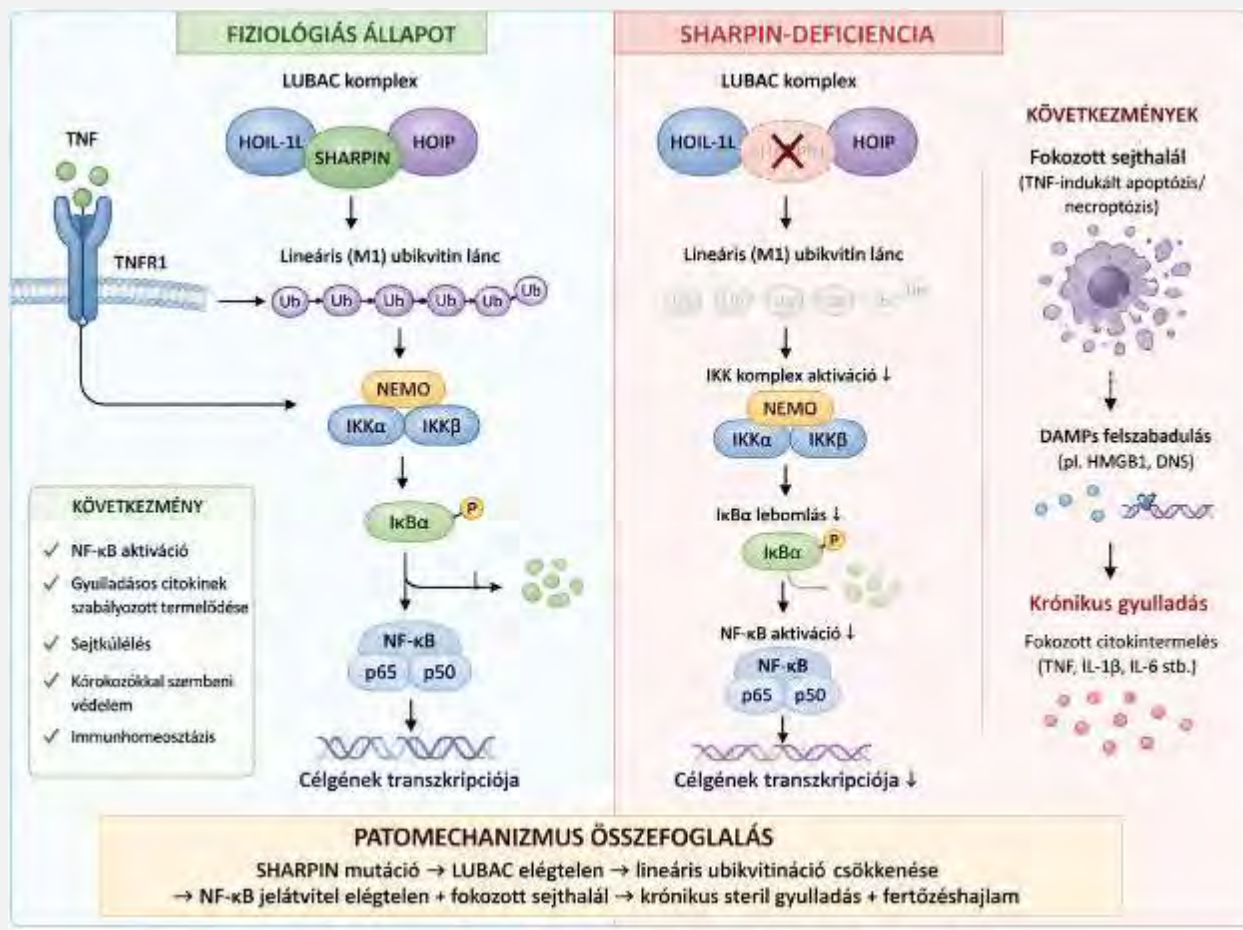
Az UBA1 p.Met41 szomatikus mutációval rendelkező betegek klinikai spektruma

Kimeríti a diagnosztikus és klasszifikációs kritériumait:

Relapsing polychondritis	15 (60%)
Sweet syndrome	8 (32%)
Myelodysplastic syndrome	6 (24%)
Multiple myeloma (MGUS)	5 (20%)
Polyarteritis nodosa	3 (12%)
Giant cell arteritis	1 (4%)

Sharpenia- sharpin deficiencia

Autoinflammáció és immunhiány kombinációja



Patomechanizmus: SHARPIN mutáció

→ubikvitináció csökkenése → NF-κβ jelátvitel elégtelen →fokozott sejthalál →steril gyulladás+fertőzőeshajlam

Klinikai jellemzők:

Gyermekkori kezdet, súlyos dermatitis, enteropathia, lymphoproliferáció, fertőzőeshajlam

Diagnózis:

Klinikai fenotípus, Sharpin gén mutáció, NF-κβ jelátvitel zavar

Terápia:

NSAID, KS, TNF-i, IL-1 gátló, fertőzések kezelése (antibiotikum, IVIg), súlyos esetekben AHSCT

HA20 (haploinsufficiency A20)

NF- κ B regulatorikus fehérjét (A20 protein) kódoló gén **TNFAIP3** heterozigóta loss of function mutációja

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: Kolchicin, immunszuppresszív terápia, TNF-alfa gátlás, IL-6, JAK gátlás

2025: új felfedezés



Asszociáció a lymphomával:

TNFAIP3 (A20) hiány → NF- κ B túlműködés
Krónikus gyulladós állapot
„pro-onkogén mikrokörnyezet”



HA20: autoinflammáció és lymphoma kapcsolata



2025: további vizsgálatok



A HA20 nemcsak autoinflammatorikus betegség, hanem immun-diszregulációs szindróma, mely magasabb lymphoma rizikóval járhat

1 HA20 betegekben eltért T és B sejt repertoár

T sejt repertoár
Egészséges HA20

B sejt repertoár
Egészséges HA20

Skewed (eltolt) T és B sejt repertoár HA20-ban

2 Átfedés TNFAIP3-mutáns lymphomák antigén aláírásaival

Antigén aláírások összehasonlítása

HA20 B sejtek TNFAIP3-mutáns lymphomák

Közös antigén aláírások

Kapcsolódó B sejtis antigénreceptor

IGHV4-34

A repertoárbeli átfedéshez specifikus BCR: IGHV4-34 kapcsolódik

3 TNF gátlás megszünteti a lymphoma-szerű repertoárt

HA20: autokrin TNF aktivációs hurrok

HA20 lymphocita

TNF

Proliferáció és túlélés

TNF gátlás (anti-TNF terápia)

Eredmény

A lymphoma-szerű immun repertoár visszarendeződik

Eőtte Utána (TNF gátlás)

4 HA20 lymphocyták lymphomává transzformálódhatnak

In vitro transzformáció

HA20 lymphocita Lymphoma sejt

Megerősítve: HA20 lymphocyták képesek lymphomává alakulni

Következmény

Az A20 vesztese onkogén potenciált eredményezhet megfelelő környezetben

5 Lymphoma-szerű transzkripciós aláírás single cell szinten

Egysejt (single cell) transzkriptomika

● HA20 lymphocyták - lymphoma-szerű aláírás
● TNFAIP3-mutáns lymphoma sejtek
● Egyéb immun sejtek
● Egészséges kontroll sejtek

HA20 betegek sejtjei lymphoma-szerű transzkripciós aláírásokat hordozhatnak

A klinikai valóság: uSAID

Definíció: uSAID- undifferentiated systemic autoinflammatory disease- olyan betegek, akiknél szisztémás autoinflammáció áll fenn, azonban nem illeszthetők be egyik definiált kategóriába sem, és a genetikai megerősítés hiányzik

- Ismétlődő láz és gyulladáisos epizódok
- Emelkedett gyulladáisos paraméterek a rohamok alatt
- Antibiotikumra nem reagál
- **Kritikus: nincs megerősített patogén mutáció**



Adatok: 61 fős felnőtt kohorsz
(Miao et al, 2025)

uSAID heterogenitása: 3 különálló fenotípusos megjelenés

1. Monogénes SAID-szerű

24 beteg



Tünetek:

FMF, TRAPS, NLRP3-AID szerű tünetek.

Kimenetel:

A legrosszabb terápia-válasz.

2. Poligénes SAID-szerű

12 beteg



Tünetek:

PFAPA, IBD, Behçet-szerű tünetek.

Kimenetel:

3. Atípusos Fenotípus

25 beteg



Tünetek:

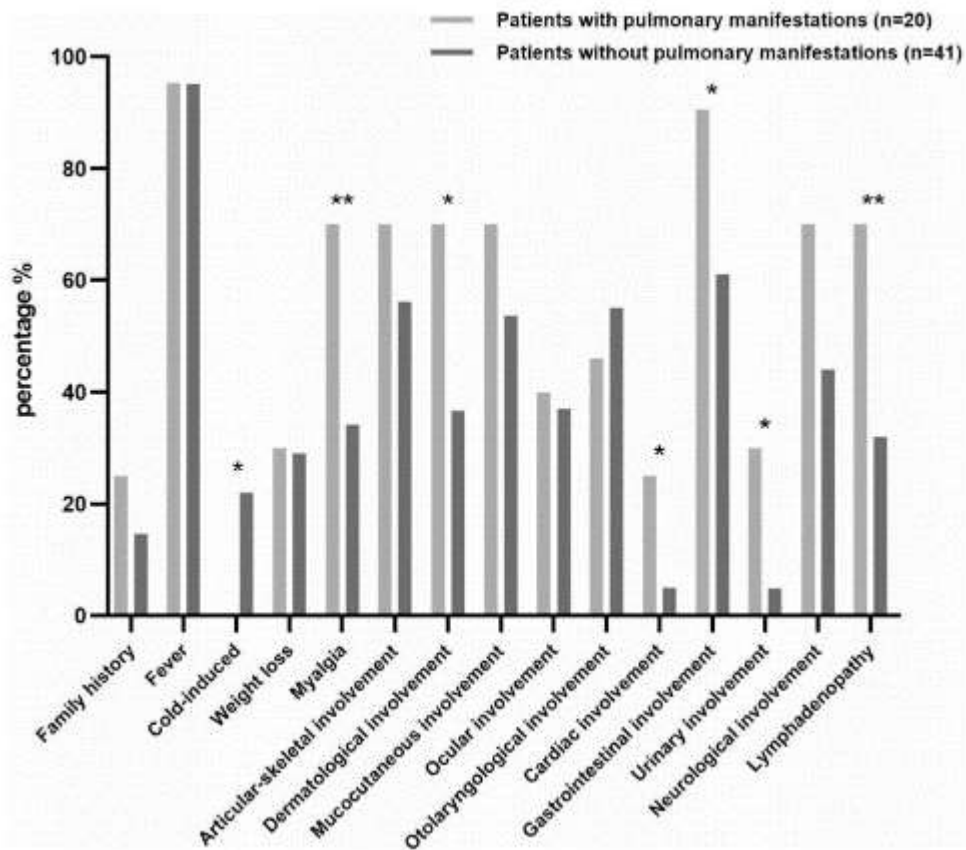
Nem osztályozható, egyedi tünetkombinációk.

Kimenetel:

Magas spontán remisszió (43%) – Kedvező prognózis.

A tüdőérintettség jelentősége uSAID-ban

A pulmonológiai tünetekkel rendelkező betegek betegségterhe szignifikánsan magasabb



Gyakori társuló tünetek:

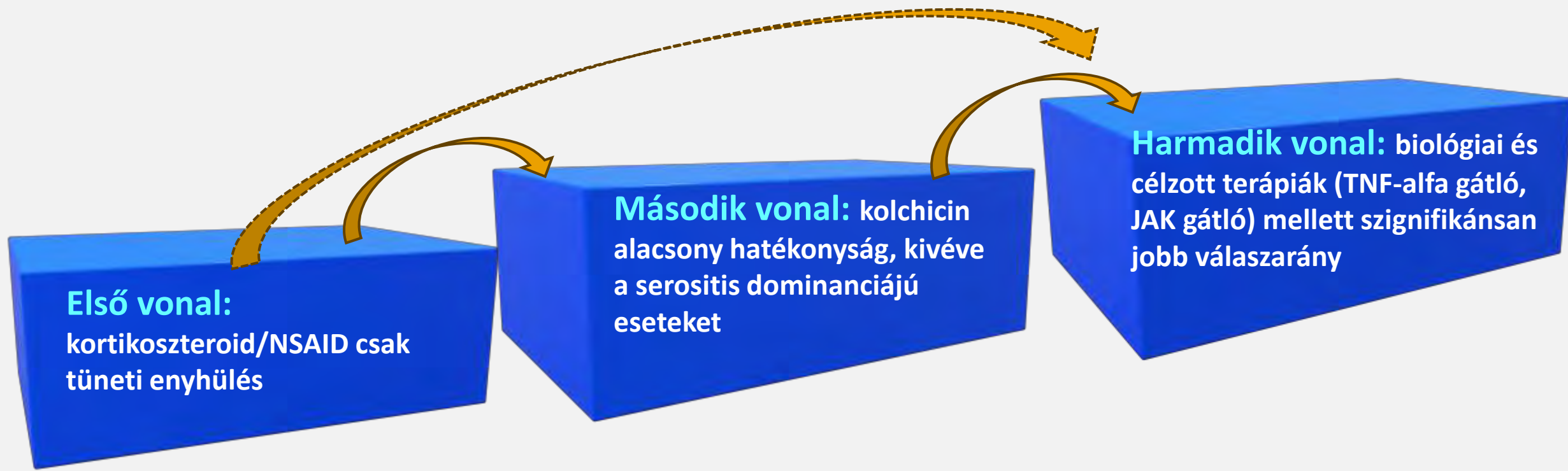
- Szívérintettség
- Neurológiai érintettség
- Bőrtünetek

A tüdő érintettsége komplexebb, súlyosabb fenotípust jelez, mely mechanizmusában és agresszivitásában a monogénes SAVI-hoz hasonlít

Terápiás lépcső az uSAID kezelésében

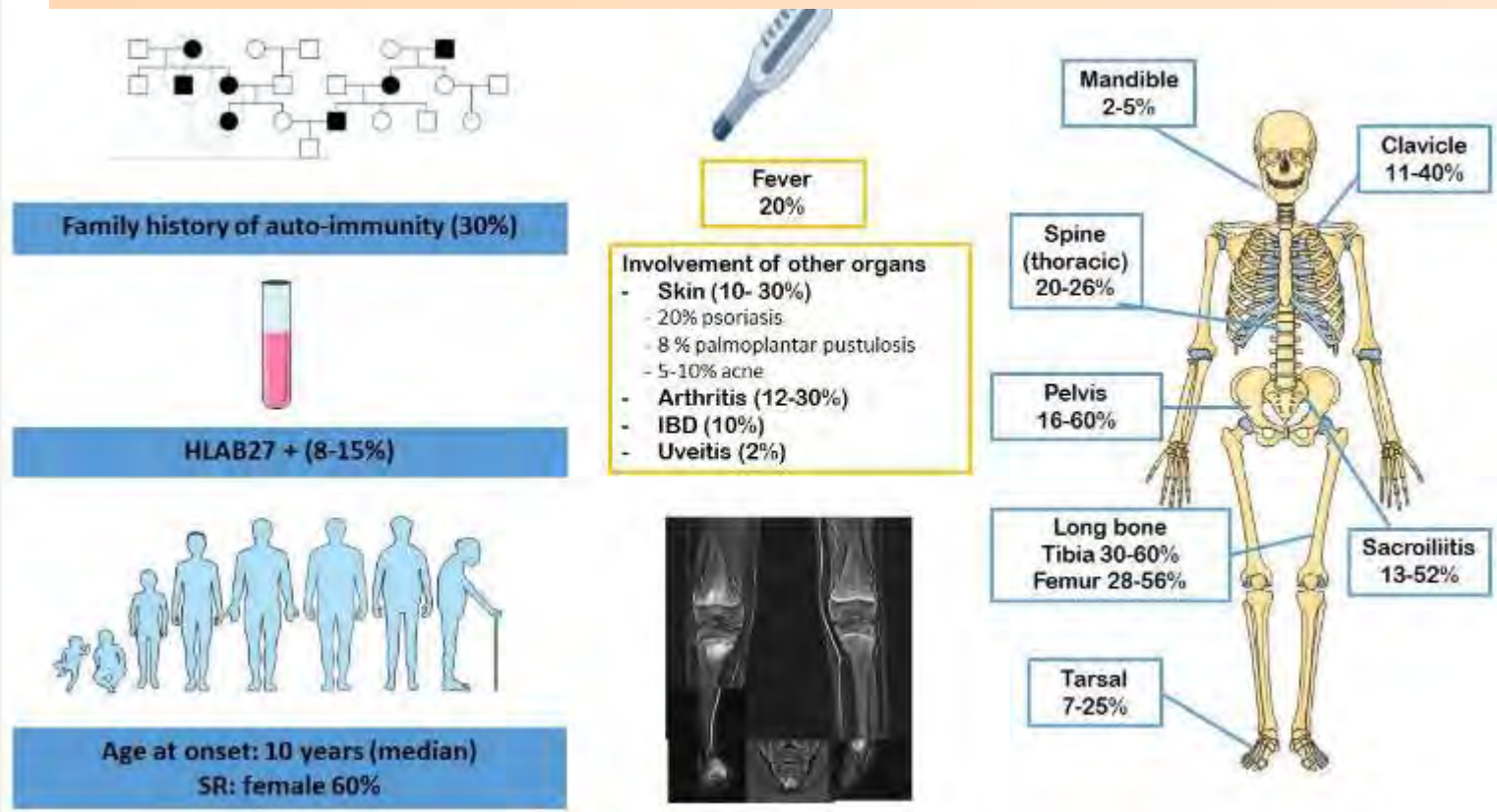
A genetikai definíció hiánya nem jelentheti a terápia hiányát!

A klinikai fenotípus (pl. tüdőérintettség) és az IFN szignatúra alapján az empirikus, célzott terápia (pl. JAK gátlókkal) indokolt, és **életmentő** lehet a súlyos, definiálatlan uSAID esetekben is.



Krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis (CRMO)

Krónikus, nem bakteriális osteomyelitisek csoportjába tartozó gyulladós csontbetegség



8-12 éves lányokat érintő betegség

Patogenezis:

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

Terápia:

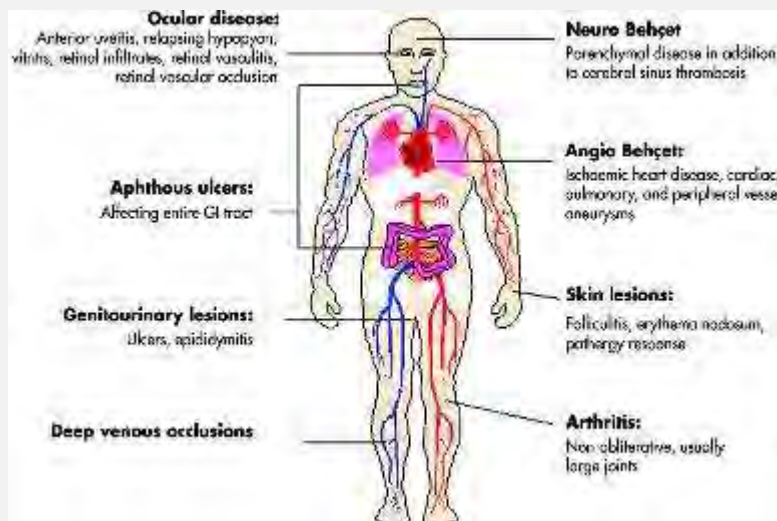
NSAID, refrakter esetekben kortikoszteroid és egyéb immunszuppresszív szerek (szulfaszalazin, MTX, TNF-inhibitorok), biszfoszfonát

Behcet kór

Ritka, kis ereket érintő szisztémás vasculitis

Patogenezis: A hősök 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



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

A Still betegség modern megközelítése



Egyetlen Betegség

A gyermekkori (sJIA) és a felnőttkori (AOOS) forma biológiai kontinuumot alkot; a 2024-es hivatalos új megnevezés egységesen: Still-betegség.



Precíziós Diagnosztika

Az IL-18, a ferritin és a kalprotektin (S100) kulcsfontosságú biomarkerekké váltak az aktivitás és a prognózis mérésében.



Súlyos Komplikációk

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) és a parenchymás tüdőbetegség (LD) életveszélyes állapotok, azonnali beavatkozást igényelnek.



Új Irányelvek

Treat-to-Target (T2T) stratégia: az IL-1 és IL-6 gátlók korai alkalmazása a tartós glükokortikoid expozíció elkerülése és a gyógyszermentes remisszió érdekében.

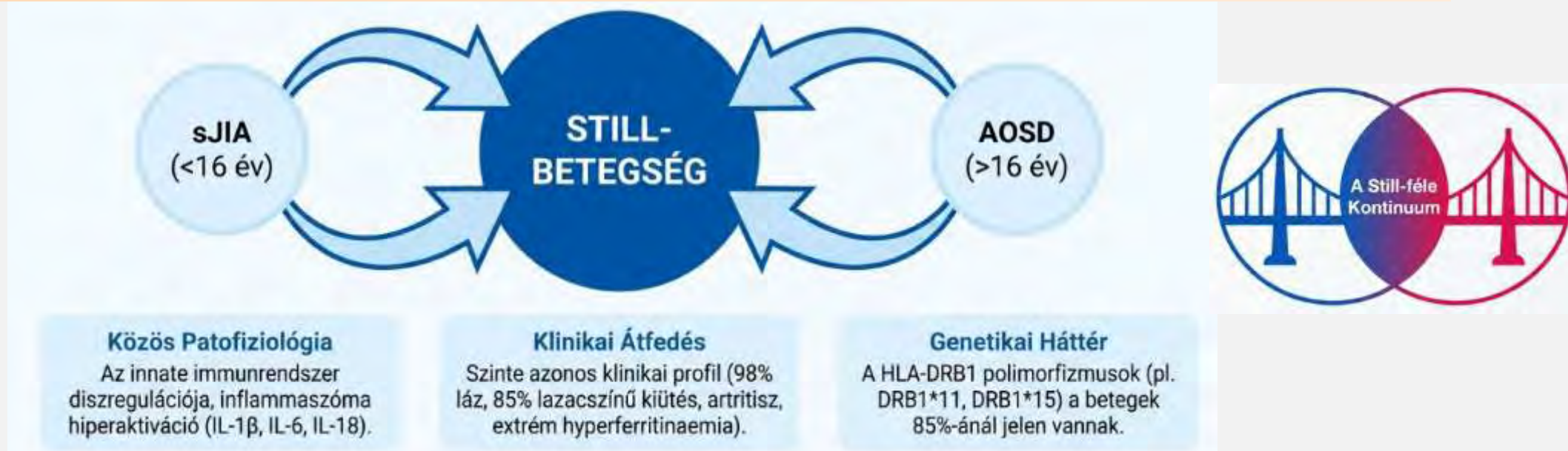
De Matteis A, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 10:ard-2024-225853.

Fautrel B, ..., Constantin T, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 15:ard-2024-225851.

Pietsch D, et al. Curr Rheumatol Rep. 2026 Feb 2;28(1):3.

Still kontinuum- sJIA és AOSD

A 16 éves korhatár csupán adminisztratív, nem biológiai választóvonal



EULAR alapelv: az sJIA és az AOSD ugyanaz a betegség, melyet Still betegségként kell nevezni

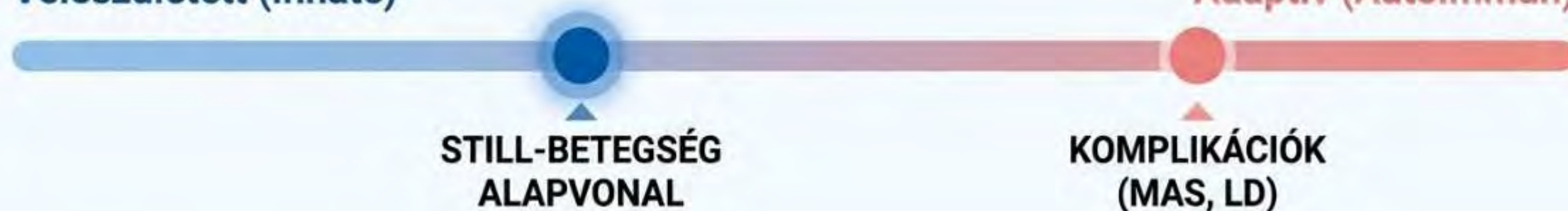
De Matteis A, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 10:ard-2024-225853.

Fautrel B, ..., Constantin T, et al. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 15:ard-2024-225851.

Immunológiai spektrum: innate és adaptív immunitás szerepe

Veleszületett (Innate)

Adaptív (Autoimmun)



Autoinflammatorikus dominancia

Mechanizmus: NLRP3 inflammaszóma hiperaktiváció, mTORC1 útvonal

Sejtek: Neutrophilek, macrophagok (pyroptosis, gasdermin)

Mediátorok: IL-1 β , IL-18, IL-6, DAMP-ok (S100A8/A9)

Klinikum: Láz, kiütés, szisztémás gyulladás



Adaptív immunitás

Mechanizmus: T-sejt hiperaktiváció, MHC asszociációk (HLA-DRB1)

Mediátorok: IFN- γ dominancia (IL-18 által vezérelve)

Klinikum: A MAS és a parenchymás tüdőbetegség során a CD8+ T-sejtek adaptív válasza felerősödik

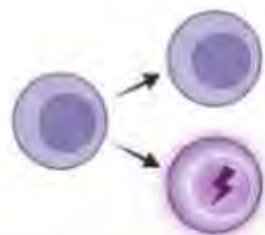


Genetikai mozaik: többszörös csapás



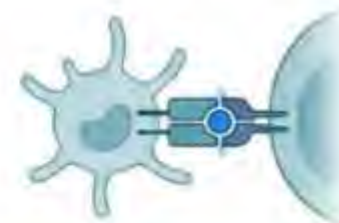
Veleszületett hajlam

Ritka, változó penetranciájú variánsok az autoinflammációs génekben (MEFV, NLRP3, TNFRSF1A). Monogénes hiányosságok nincsenek, de az alapgyulladásra hajlamosítanak.



Szerzett / Komplex tényezők

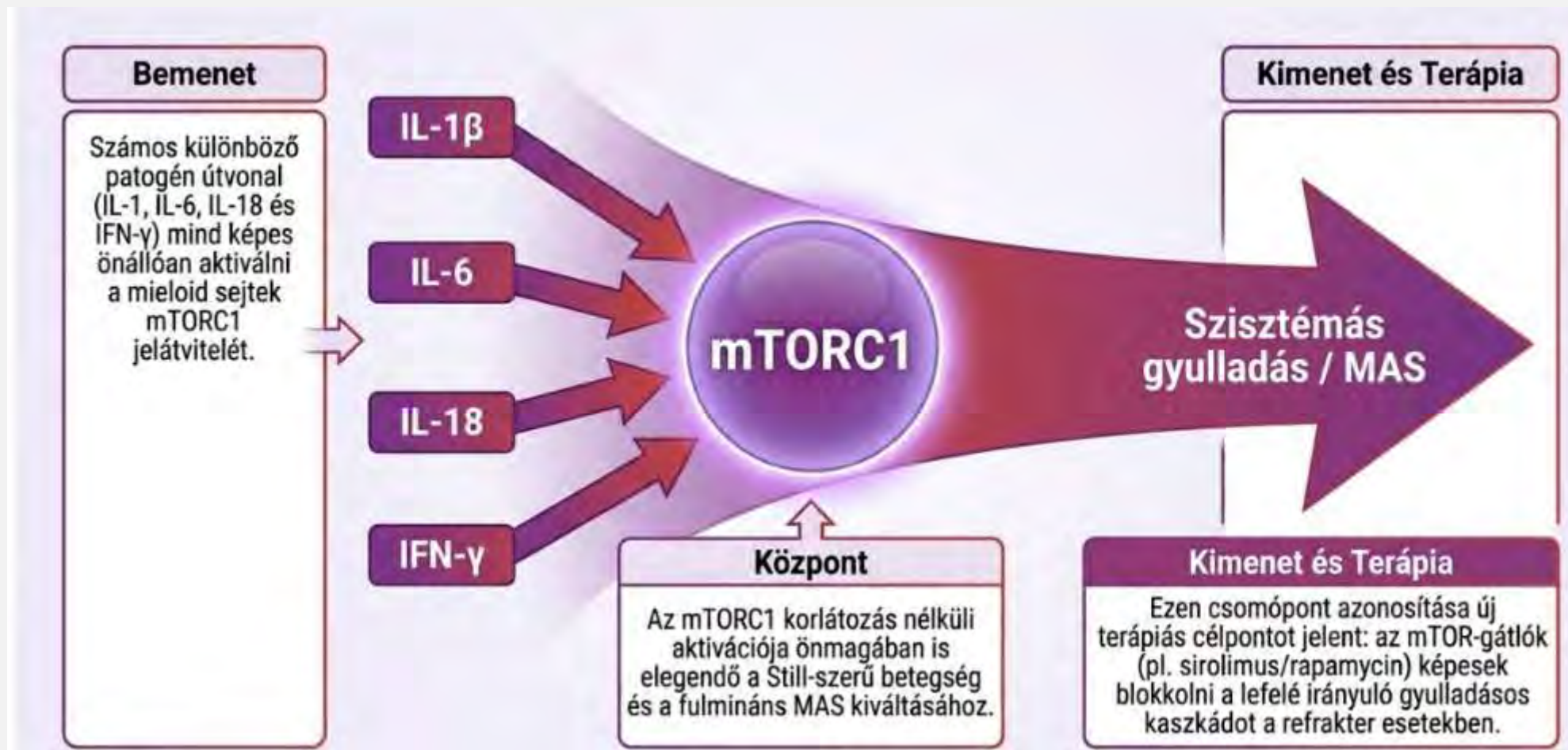
Szomatikus mutációk (CHIP - klonális hematopoézis). Ezek a szerzett mutációk (pl. myeloid sejtekben) az életkorral erősítik az öngerjesztő gyulladást.



Adaptív kapocs

Erős HLA-DRB1 asszociációk (pl. DRB1*11, DRB1*15). Ezek az MHC-II variánsok a T-sejtes, autoimmun jellegű folyamatok (tüdőbetegség, MAS) felé tolják a fenotípust. A LILRA3 polimorfizmus fokozza a neutrofilek NET-képzését.

mTORC1 központi szerepe a citokinviharban



A diagnózis alappillérei: klinikai tünettán

A tünetek nem specifikusak, a klinikai mintázatfelismerés a döntő

Láz (98%)

Kiugró ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), naponta 1-2x, mely közben spontán normalizálódik



Klinikai gyanú

Ízületi érintettség (70-74%)

Arthralgia, vagy polyarthritus (EULAR: arthritis nem feltétele az azonnali diagnózisnak!)



Bőrkiütés (85%)

Lazacrózsaszínű, maculopapulosus kiütés a törzsön, a lázcsúcsokkal egyidőben



Szisztémás gyulladás

Neutrophil leukocytosis, magas CRP. Torokfájás (60%) és reaktív lymphadenopathia (45%)



Életveszélyes komplikációk I.

Macrophag aktivációs szindróma (MAS): a betegek 15-20%-át érintő hyperinflammációs állapot.

Mortalitás: 10-20%



Klinikai megjelenés/labor

- Hirtelen állapotromlás, folyamatos láz, hepatosplenomegalia
- Extrém hyperferritinaemia
- Hirtelen cytopeniák (csökkenő $\text{Thr} < 100,000/\text{mm}^3$, $\text{Hgb} < 99 \text{ g/L}$, zuhanó fibrinogén, emelkedett májenzimek és triglicerid)



Patomechanizmus

- Kifulladt T és NK sejt funkció
- IL-18 és adaptív IFN- γ vezérelt citokinvihar



Kezelési stratégia

- Azonnali nagy dózisú GC (1g/nap pulzus methylprednisolon)
- Refrakter esetekben IL-1 gátlók (anakinra magas dózisban)
- Ciklosporin, vagy IFN- γ gátló (emapalumab)

Életveszélyes komplikációk II.

Parenchymás tüdőbetegség (LD): egyre gyakrabban felismert, súlyos állapot. A betegek kb. 15%-a.

Klinikai megjelenés/kockázat:

Perzisztens köhögés, dyspnoe, dobverőujjak.

Rizikófaktorok: fiatalabb kezdet, visszatérő MAS (OR:14,5), extrém magas IL-18

Diagnosztika:

Aktív szűrés kötelező! Pulzoximetria, DLCO, és gyanú esetén HRCT (perifériás konszolidációk, tejüveg-homály)

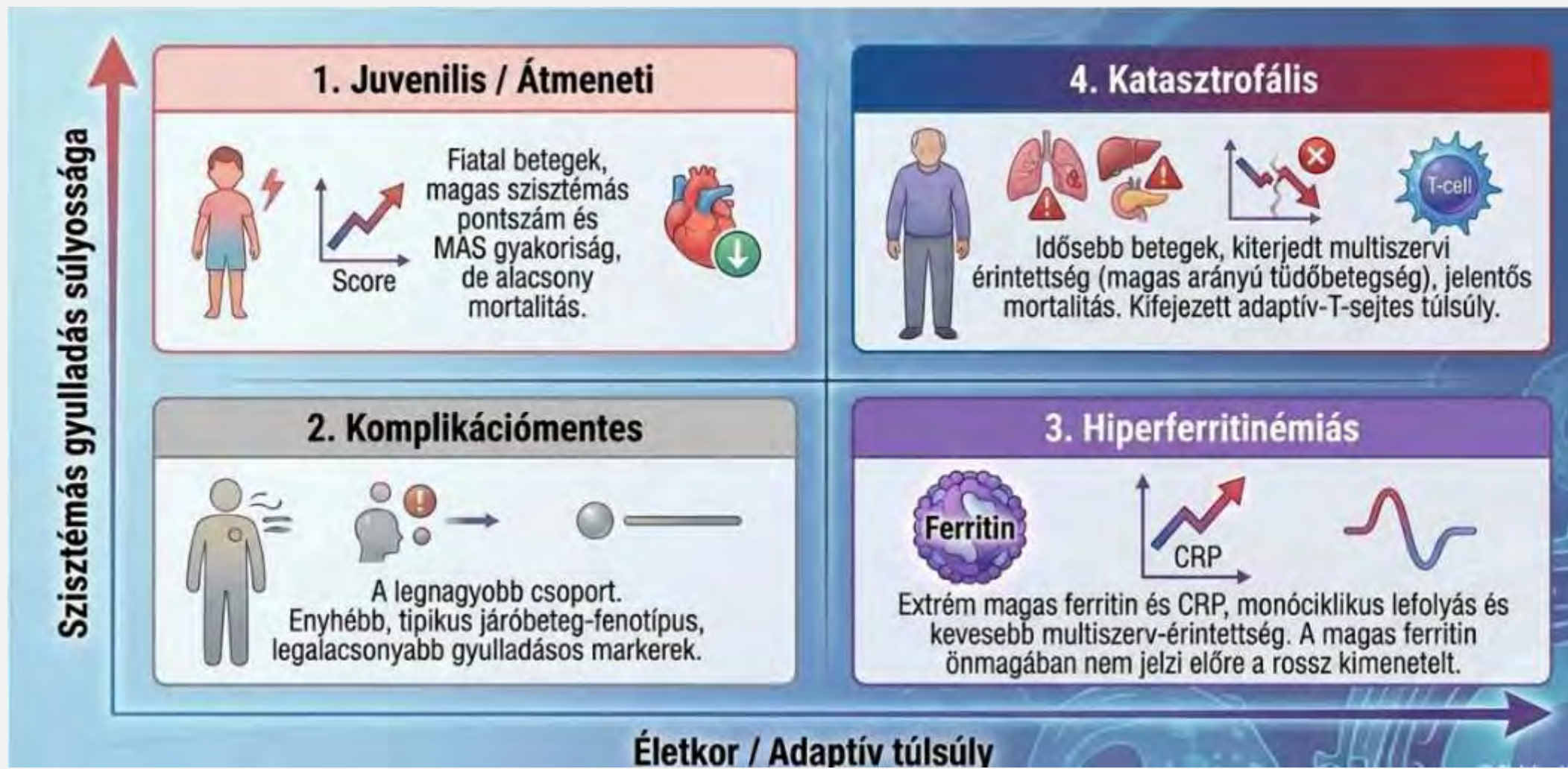
Kritikus EULAR irányelv a kezelésben:

Tévhit! sokáig azt hitték, hogy az IL-1/IL-6 gátlók okozzák

Az EULAR határozottan javasolja a biológiai terápiák folytatását, a leállítás súlyos fellángolást okozhat (T-sejt patológia miatt ciklosporin, JAK gátlók adása mérlegelendő)



Klinikai klaszterek: 4 csoport



Precíziós diagnosztika- biomarkerek

IL-18 (Interleukin-18)

Ajtó a predikcióhoz: A legspecifikusabb marker az aktív betegségre (medián 16,327 pg/ml). >5,000 pg/ml szint 96,9%-os specificitású.

Riasztás: A >10,000 pg/ml szint 90%-os valószínűséggel prediktálja a MAS kialakulását és a tüdőérintettséget.

Glikozilált Ferritin

Szerep: Specifikus az AOSD-re. Ha aránya $\leq 20\%$, szinte teljesen kizárható a HLH és a szepszis (95% specificitás).

Ferritin

Szerep: Aktív fázis reaktáns és közvetlen gyulladáshoz vezető mediátor (Msr1 aktiváció).

Szint: >1,000 ng/ml az aktív fázis jele; >10,000 ng/ml a MAS és súlyos szervi elégtelenség gyanúját veti fel.

S100 Fehérjék (Kalprotektin) & Gasdermin D

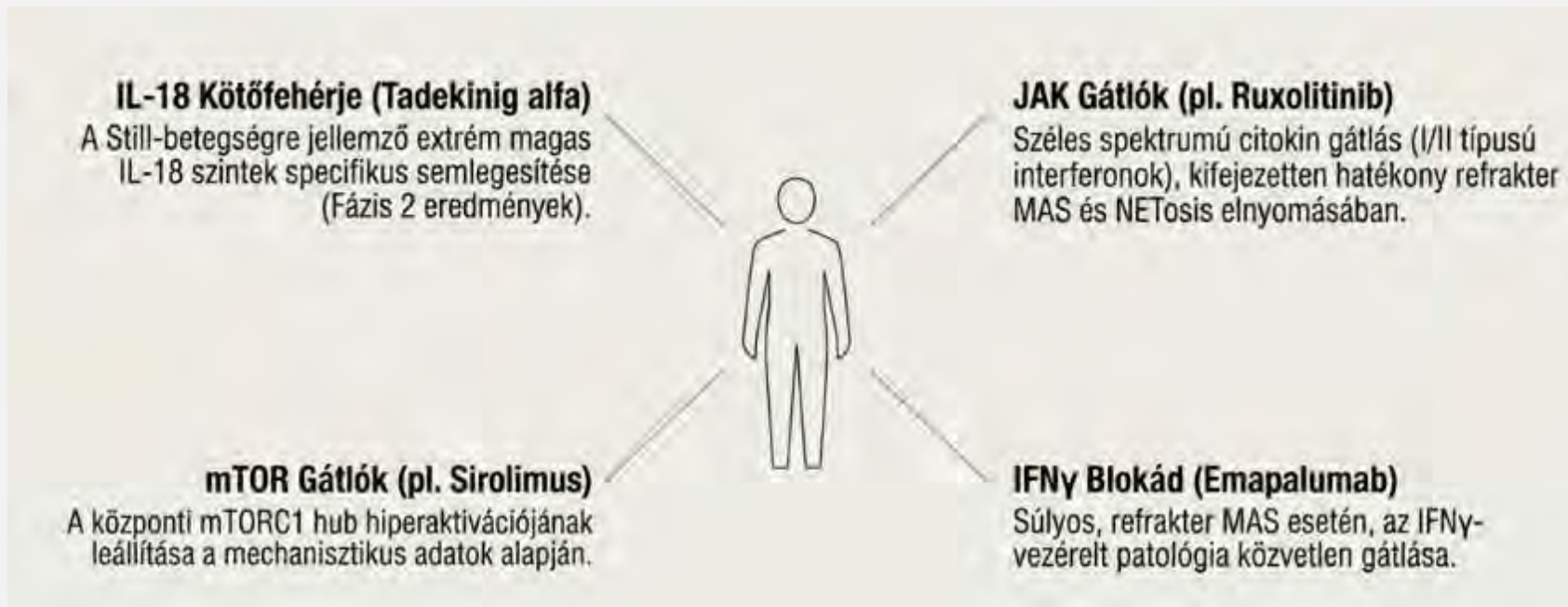
Szerep: Neutrofil és makrofág aktiváció/pyroptosis markerei (DAMP-ok). A kalprotektin (>500 ng/ml) rendkívül pontosan követi a klinikai betegségaktivitást.

Modern terápiás algoritmus

Korai bDMARD kezelés (IL-1 vagy IL-6 gátlás) a szteroid toxicitás és a súlyos szövődmények elkerülése érdekében



Nehezen kezelhető betegek menedzsmentje



Hálózatok (ERN RITA)

Szakértői központok: a komplex, több szervet érintő, vagy kísérleti terápiát igénylő esetek kötelező multidiszciplináris konzultációt igényelnek európai szakértői hálózatokkal

ERN: European Reference network,
RITA: Rare Immunodeficiency, AutoInflammatory and AutoImmune Disease

Köszvény- a 2025 újdonságai

A Hagyományos Szemlélet



Demográfia: Idősebb férfiak betegsége.



Patológia: Egyszerű kristály-indukálta ízületi gyulladás.



Kezelés: Szigorú purinszegény diéta és az akut rohamok tüneti kezelése.



aHU megítélése: Jóindulatú, kezelést nem igénylő állapot.



A 2026-os Precíziós Modell



Demográfia: Meredek emelkedés a fiatalok (15-39 év) és a nők körében.



Patológia: Szisztémás, többdimenziós immunometabolikus zavar.



Kezelés: Mikrobiom-moduláció, géndiéta-interakciók (EDINU) és AI-támogatott diagnosztika.



aHU megítélése: Kardiovaszkuláris és renális kockázati tényező, amely korai intervenciót igényelhet.

AI használata és a fejlett képalkotás lehetőségei köszvényben



DECT (Kettős Energiájú CT)

Erősség

Tofusz-terhelés monitorozása és komplex anatómiai lokalizációk (pl. spinális köszvény).

Új felfedezés

Koszorúér MSU-lerakódások azonosítása, mint a kardiovaszkuláris kockázat új biomarkere.



AI-MSKUS (Mesterséges Intelligencia Ultrahang)

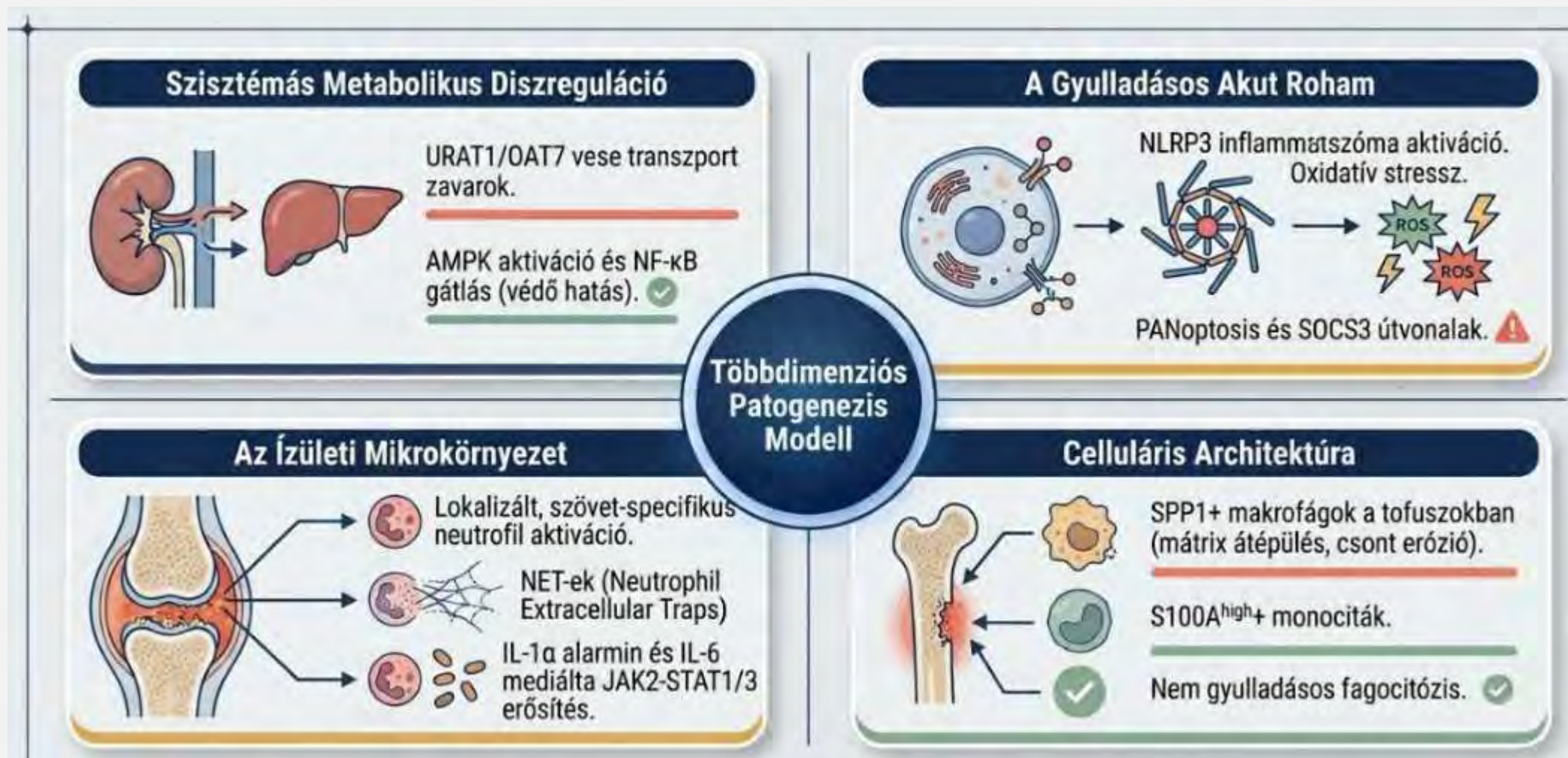
Erősség

Emberközpontú CNN (Convolutional Neural Network) modellek, amelyek "úgy gondolkodnak, mint a szonográfusok".

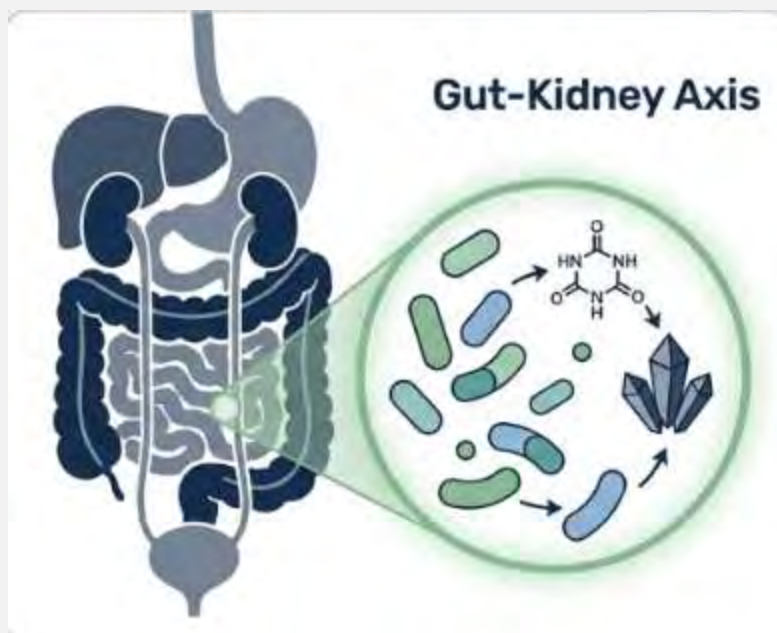
Új felfedezés

SHAP (SHapley Additive exPlanations) integráció a klinikai döntéstámogatás átláthatóságáért a 'kettős kontúr' és a 'hóvihar' jelek detektálásában.

Köszvény patogenezis többdimenziós modellje



Bél mikrobiom szerepe a hyperuricaemia kialakulásában



Magas fruktóztartalmú étrend → leáll a purinbontó gének transzkripciója

Dysbiosis

Anaerobokra ható antibiotikumok használata

Növeli a húgysavat/Gyulladáskeltő

Vörös húsok, röviditalok, cukros italok. Állati eredetű alacsony szénhidráttartalmú diéta.

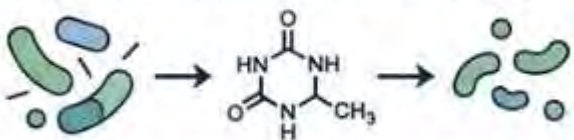


Csökkenti a húgysavat/Védő hatású

Alacsony zsírtartalmú tej, sajt, áfonya, szőlő. Növényi eredetű alacsony szénhidráttartalmú diéta. Modulált, magas növényi PUFA bevitel.



1. A purinbontó baktériumok (PDB):



2. A Fruktóz-Blokk:



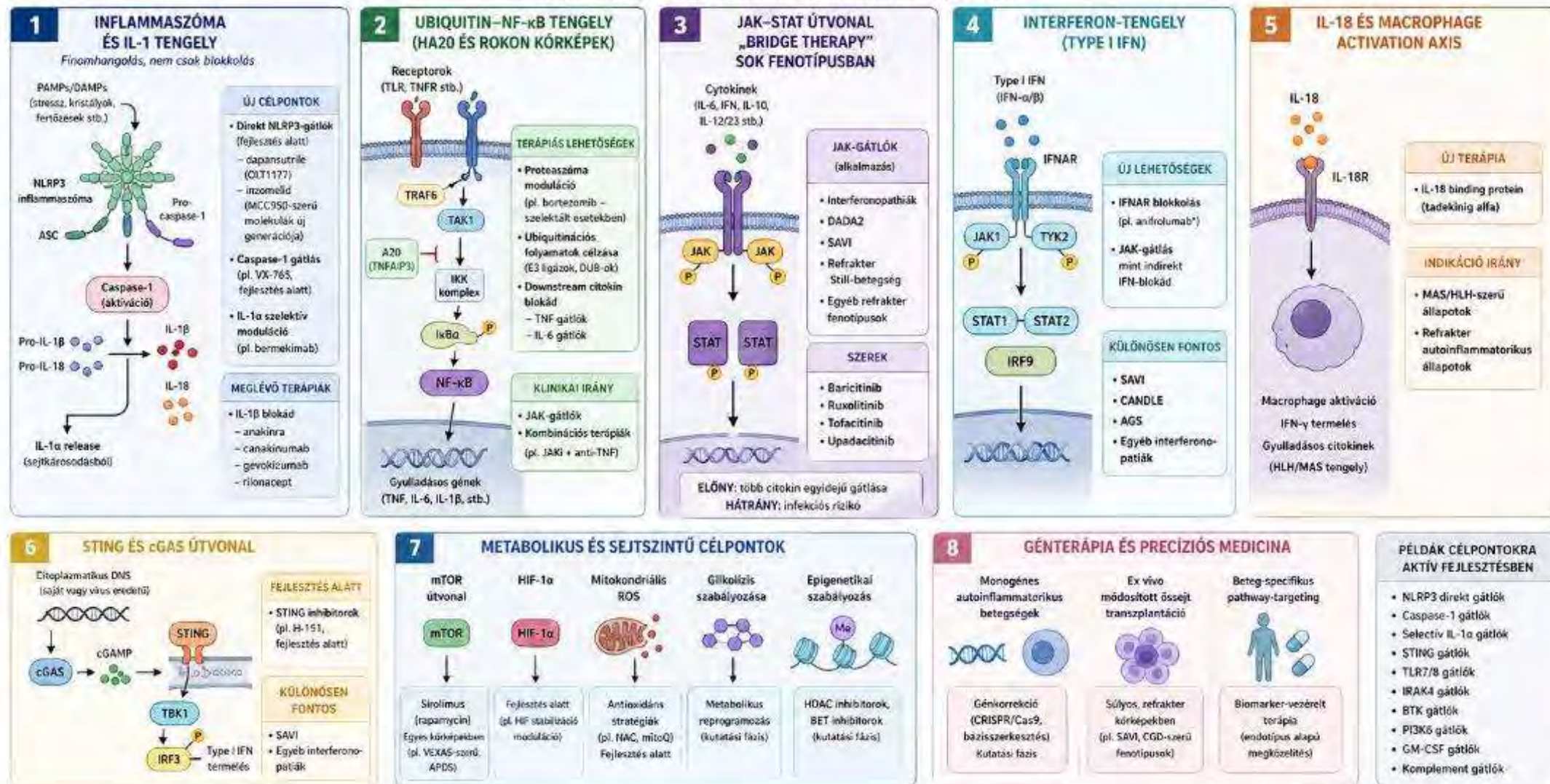
The Empirical Dietary Index for Normo-Uricemia (EDINU)



Nemek közötti különbségek: A pro-inflammatorikus étrend (EDIP) nőknél KÉTSZERESÉRE növeli a köszvény kockázatát, sokkal erősebben, mint férfiaknál.

Új terápiás célpontok, lehetőségek

Útvonal-alapú megközelítés a klasszikus IL-1 gátláson túl



Újdonságok, új felfedezések 2025

Az áttörés éve: 2025



Update on new autoinflammatory disorders from the 2024 Pediatric Rheumatology European Society Congress

REVIEW Open Access

Journal: *Pediatric Rheumatology*

Invited Review

Autoinflammatory Disease: Molecular Insights, Clinical Spectrum, and Emerging Therapies

Selen Duygu Anik, Bongisu Menontoglu, Özlem Akgün

Year 2026, Volume 8, Issue 3, Dec. 16-27, Pages 282-492, J. Pediatr. Acad. 2025; 9(3): 99-109

Still's Disease and Autoinflammation: Positioning an Inflammatory Syndrome on the Autoinflammation-Autoimmunity Spectrum

Daniel Fließch^{1,2}, Srdan Savic^{1,4}

REVIEW

Joint Bone Spine

Dysregulation of inflammasomes in autoinflammatory diseases

Cynelle Hou, Zhou Wang, Valentin Lichenberger, Fabio Martini

RESEARCH

Pediatric Systemic Autoinflammatory Disorders: An Overview

Juissa M. Patel¹

REVIEW

Undifferentiated autoinflammatory disease in adults: a prospective study in 61 patients

Jinke Miao^{1,2}, Di Wu³ and Min Shen^{1,4}

RESEARCH Open Access

Current landscape of monogenic autoinflammatory actinopathies: A literature review

REVIEW

Emerging concepts and treatments in autoinflammatory interferonopathies and monogenic systemic lupus erythematosus

REVIEW ARTICLE

Review

Gout: one year in review 2026

razi¹, C. Baggio², P. Galozzi³, M. Lorenzin², G. Cozzani⁴, P. Damasco², P. Sfriso², F. Oliviero², R. Ramonda⁵

Összefoglalás

- A kontinuum bővül, a kevésbé ismert területek is egyre jobban feltérképezésre kerülnek
- A régi „jól ismert” betegségek (pl. RA, SpA) is egy széles spektrum mentén változatos klinikai képpel bírnak, terápiára adott válasz is különböző, D2T RA?
- Amennyiben ismert, a patogenezis alapján kezeljük

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