

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkorban

Dr. Orbán Ilonka

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Klinikai immunológiai és allergológiai II. (klinikum) kötelező szinten tartó tanfolyam



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkorban

- Általános bevezetés
- Juvenilis Idiopathias Arthritis (JIA)
- Autoinflammatorikus szindrómák

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkorban

- Szisztémás lupus erythematosus (SLE) Újszülöttkori
SLE:cardiális(CAVB),cutan
- Juvenilis dermatomyositis
- Juvenilis scleroderma
- Mixed connective tissue disease(MCTD),Sjögren
syndroma
- Vasculitis (Schönlein–Henoch purpura, Kawasaki syndroma, PAN
,Wegener,Bechet,Takayasu arteritis)
- Juvenilis Idiopathias Arthritis (JIA)

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkori jellegzetességei

- Ritkák gyermekkorban, anamnesztikus nehézségek
- Szerteágazó tünetek, akutan jelentkeznek
- Általános rosszullét, hőemelkedés, fogyás
- Bőrtünetek, belszervi (szív, tüdő, gastrointestinalis), neurológiai, mozgásszervi
- Kórlefolyás súlyosabb, krónikus betegség
- Kezelésük nem megoldott, fejlődő szervezet

Történeti áttekintés

Szisztémás autoimmun betegségek

- 1800 Schönlein és Henoch, leucocytoclasticus vasculitis
- 1887 Unverricht Juvenilis dermatomyositis
- 1896 George Frederic Still, a gyermekkori krónikus ízületi gyulladásos betegség leírója, Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London, 22/12 betegnek szisztémás tünetei voltak
- 1904 W. Osler, SLE
- 1962 R. Watson Juv. Scleroderma
- 1967 T. Kawasaki, Kawasaki betegség
- **1997 Mc. Dermot, Autoinflammatorikus kórképek**

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkorban

- Általános bevezetés
- Juvenilis Idiopathias Arthritis (JIA)
- Autoinflammatorikus szindrómák

Juvenilis Idiopathiás Arthritis (JIA)

Edmonton, 2001. évi revíziós klasszifikációs kritériumok

- 16. születésnap előtt
- 6 hete fennálló arthritis
- Egyéb kórképek kizárása

1. Szisztémás arthritis
2. Polyarthritis – RF negatív
3. Polyarthritis – RF pozitív
4. Oligoarthritis
 - a. Perzisztáló forma
 - b. Extendált forma
5. Enthezitisszel társuló arthritis
6. Arthritis psoriatica
7. Egyéb arthritis
 - a. 1-6 csoportba nem illeszthető be
 - b. 1-6-n belül egynél több csoportba is beilleszthető

Petty R E et al J Rheumatol 1998, 25:10, 1991-1994

Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.:

ILAR Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis, second revision, Edmonton, 2001.

J. Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2.

JIA epidemiológia

- Prevalencia: 0,1% éves incidenciája 0,01%
- L:F arány: 2:1
- Kezdeti életkor: 1-3 év leggyakrabban
- Földrajzi eloszlás: fehérekben gyakoribb, ritka japánoknál, kínaiaknál, feketékben
- Altípusonként változó arányban fordul elő

Wallace C.A, Ruperto N. Giannini E. J.Rheumatol 2004, 31:2290-2294

JIA etiopatogenezis

Nem ismert, multifactoriális

T sejt aktiváció minden altípusban

Altípusonként más, ellentmondásos

Szisztémás forma, autoinflammatorikus

Oligoarticularis forma: ANF +

RF pozitív polyarthritis, IgM RF humorális immunrendszer aktivitására utal

Genetikai asszociáció

ERA, RF neg. poly, Arth. psoriatica nem járnak ea képződéssel, HLA B27, 7 év > fiú 50%

Oligoarticularis formákban: A2, DR5, DR8, DR11, DR13 egyedi és kifejezett

RF poz poly: DR4, RF neg. poly heterogén gén asszociáció

JIA -s beteg családi anamnézise +

Más genetikai betegségekkel együtt:

Kromoszóma (6 Kr.) rendellenességek, IDDM, Myasthenia gravis, 4 eset, Autoimmun thyreoditis,

IgA defficiencia (18 Kr.), Turner syndroma (45X0 genotípus) 500/18, M. Down,

Hormonalis tényezők: alacsony androgen hormon szintek, magas prolactin szint

Infekciók. Vírusok, mumps, rubeola, hepatitis, Parvovírus B19, HIV, oltási reakciók,

Mycoplasma pneumoniae

Psyches tényezők

Fizikai trauma

JIA pathologia

Ízületi:

Villonodularis hypertrophia, ödéma, érképződés, lympho-plasmocyta beszűrődés, csontdestrukciók későn alakulnak ki (vastag hyalin porc)

Rash: capillarisok és venulák körüli, subdermalis mononuclearis beszűrődés

Subcutan csomók. RA hoz hasonló középső necrotikus, granulotikus, radiálisan elhelyezkedő, kötőszöveti sejtek, melyeket a krónikus gyulladásos sejtek borítanak, lympho-plasmocytak

Nyirokcsomók. nem specifikus follicularis hyperplasia

Serositiszek: nem specifikus fibrotikus sejtek

Májban periportális nem specifikus reactio, Kuppfer sejtek hyperplasiája

JIA klinikai tünetek

Általános tünetek, panaszok

Ízületi tünetek

Extraarticularis tünetek

JIA klinikai tünetek (Általános tünetek)

Étvágytalan, fogyás, fáradékony, láz, alvászavar, látászavar, fájdalom (égő, feszítő, mérsékelt, nyomásra fokozódik, főleg a duzzadt ízület, enthesitis, sacroileitis nyugalomban fokozódó fájdalommal jár)

Gyermekek nem mindig panaszkodnak, szülők nem veszik észre lehet nem is tud beszélni, csak az látszik, hogy másképpen használja az ízületeit, nem tud felöltözni, reggeli ízületi merevsége van, sántít, iskolai eredményei, baráti kapcsolatai romlanak

Meghatározza a betegség aktivitása, életkor, nem, családi kultúra, hogyan értékeli a környezete

JIA klinikai tünetei (Ízületi eltérések)

Arthritis: ízület duzzadt és/vagy fájdalmas, mozgásában korlátozott, meleg, kissé erythemas

Periarticularis lágyrészduzzanat, intraarticularis folyadék, synoviális membrán megvastagodása, Baker cysta-val társulhat (Tu), kiszakadhat (MVT)

Minden ízület érintett lehet nagy ízületek gyakrabban, kéz-és lábkisízületek, TM, nyaki gerinc (hyperextensio beszűkül), sterno-clavicularis, acromio, manubriosternális, cycoarytenoid, középfül ízületei

Jellegzetes az ízületi érintettség az egyes altípusokban

Szimmetrikus kis és nagyízületi érintettség RF poz és neg Poly

Alsó végtag nagyízületei ERA, oligo

Kis és nagyízületeket asszimmetrikusan érint, ill. distalis interphalangealis ízületeket érintő Arth. psoriatica









Reumatológiai és Immunológiai Klinika

















JIA klinikai tünetei

(Extraarticularis tünetek)

Növekedési zavarok:

általános: kortizon kezelés, betegség

(Il 6, Il 1 β , TNF α , növekedési zónára, növekedési hormon)



JIA klinikai tünetei (extraarticularis tünetek)

Növekedési zavarok:

lokalizált: hosszú csontok növekedési magvainak fokozott működése, növekedési zóna, epiphysis fugák korai lezárása, TM ízületnél, micrognathia, arc asszimetria, rágási nehezítettség





JIA klinikai tünetei (Extraarticularis tünetek)

Bőrtünetek

Szisztémás rash

PIP ízületek felett barna elszíneződés

Subcutan rheumatoid csomók 5-10% poly

Flexor inakon csomók

Asszimmetrikus lymphoedema, javul az évekkel

Cutan vasculitis

Psoriasis

Polyserositis





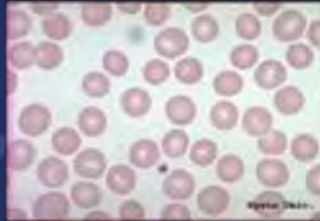






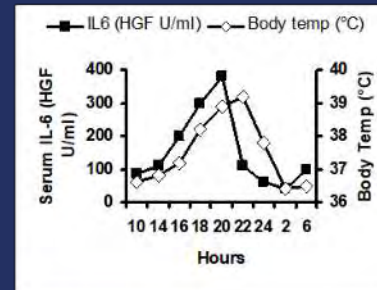


Anémia

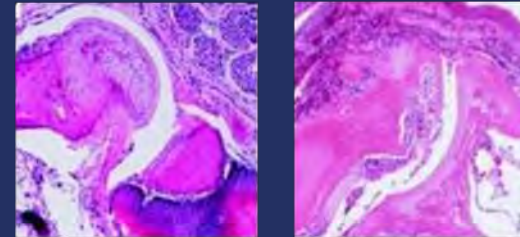


*Lancet 1995
Blood 1996*

Láz

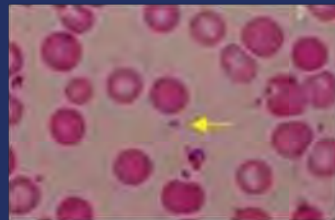


Ízületi gyulladás



J Exp Med 1998

Thrombocytosis



A&R 1991

Interleukin-6 sJIA patogenezisében

Növekedési zavar



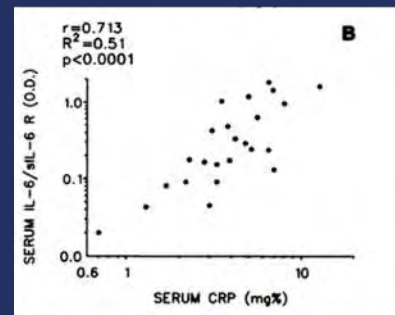
*J Clin Invest 1997
Endocrinol 2001*

Osteoporosis



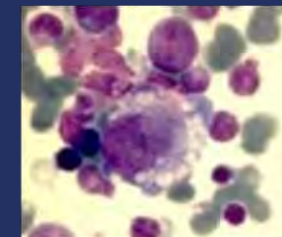
A&R 2006

sIL-6/soluble IL-6R és CRP



J Clin Invest 1994

MAS



JIA klinikai tünetei (Extraarticularis tünetek)

Izomérintettség

Izomatrophia, spazmus, flexios contractura

Vastus medialis atrophiaja: térd

AV atrophia: boka

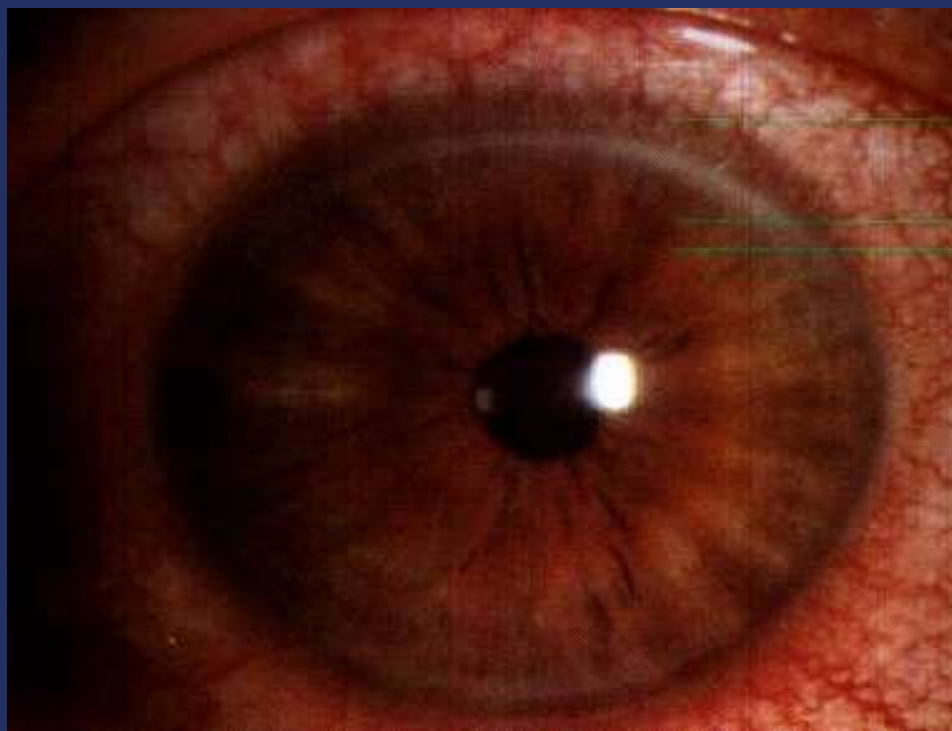
Gluteus maximus atrophia: sacroileitis





JIA klinikai tünetei (extraarticularis tünetek)

Szemérintettség







JIA laboratóriumi vizsgálatok

Haematológiai eltérések:

Anaemia mérsékelt fokú, hypochrom, microcyter

Leucocytosis szisztémás formában, kiemelkedően magas 30 ezer feletti

Trombocytosis: szisztémás formában 1 millió feletti lehet, betegség aktivitás

Trombopaenia, leucopaenia gyógyszer mellékhatás, SLE, MAS

Akut fázis proteinek:

Vörösvérsejtsüllyedés aktivitás, betegség monitorizálás,

CRP általában korrelál a gyulladással

C3, IC, IG: magasak, hypergammaglobulinaemia rossz prognózisra és terápiás válaszra utal,

Ellenanyagok: RF, Anti-CCP RF poz poly

ANF Oligo, lányok, uveitis 65-85% poz.

Synoviális folyadék vizsgálata: Kötelező!!!

színe, átlátszósága, viszkozitása, mucin tartalma, sejtszáma, kristály, bakteriológia



JIA képalkotó vizsgálatok

RTG, UH, CT, MRI, arthrographia, scintigraphia
diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai célból

JIA radiológiai jellegzetességek

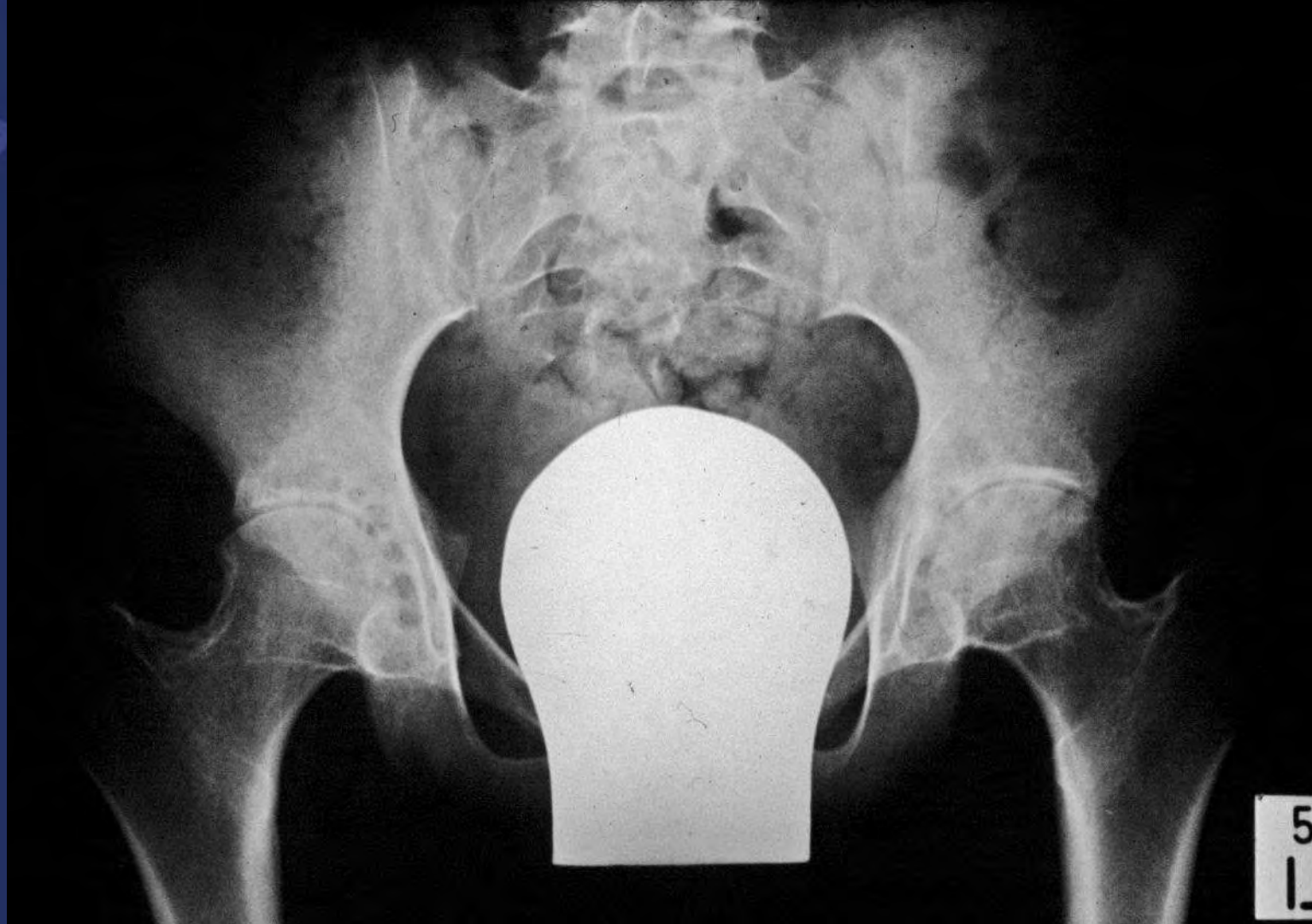
Csontdensitás: sávos és diffúz osteoporosis, periostalis reactio

Ízületi eltérések résbeszűkülés, erosio, ankylosis (csukló, SI, gerinc, boka)

Növekedési zavarok: rövid csontokon, hosszú csontokon, epiphysis fugák záródása, micrognathia, protrusio acetabuli, nyaki gerincszakszon kisízületi ankylosis

Lágyrészduzzanat: kolbászujj, reumás csomók, periarticularis calcificatio











JIA diagnosisa

Nincs patognomiás elváltozás

JIA differencialdiagnosis

Szisztémás forma: szepszis, infectio, Kawasaki betegség, szisztémás autoimmun kórképek: SLE, DM, autoinflammatorikus kórképek, lymphoma, ALL, neuroblastoma, febris rheumatica

Polyarticularis forma: virus infectiok, reactiv arthritiszek, Lyme kór, szisztémás autoimmun kórképek, SLE, DM, Scl

Oligoarticularis forma. trauma, idegentest, infectio, spec foly is, csont és synoviális tumor, villonodularis synovitis, haemophylia, ortopédiai kórképek: Perthes kór, epiphyseolysis capitis femoris, Schlatter-Osgood, növekedési fájdalom

Arth.psoriatica: nagy utánzó mindegyik alcsoporthoz utánozhatja

Enthesopathias forma: reactiv arthritis, arthr psoriatica, tu, CRMO























JIA kezelése (terápiás elvek)

Nem gyógyítható, de kezelhető, spontán remissziók, legegyszerűbb, biztonságos, hatásos legyen

Inaktivitási kritériumok

HIÁNYZIK:

duzzadt ízület

mozgáskorlátozott ízületek vizsgálatakor a fájdalom nyomásra sem jelentkezik.

láz, bőrijelenség, szerositis, splenomeglia, lymphadenopathia
uveitis

WE, CRP normál tartományba esik

VAS orvos aktivitás

Wallace C.A, Ruperto N. Giannini E. J.Rheumatol 2004, 31:2290-2294

JIA kezelése (terápiás elvek)

Fájdalom megszüntetése, ízületi funkció megőrzése, izomatrophia elkerülése, szisztémás tünetek, szemgyulladás kezelése, normális fizikai és psyches fejlődés elérése, hosszú távú team munka, gyermekreumatológus, gyógytornász, nővér, szociálismunkás, pszichológus, ortopédsebész, fogorvos, szemész, logopédus, család, iskola bevonásával

JIA kezelése akut fázisban:

Fájdalom és gyulladáscsökkentő gyógyszerek, lokális steroid injekciók alkalmazása, bázisterápia, szervi és szemérintettség ellenőrzése, kezelése
szisztémás tünetek
logopédia, TM

Nyugalomba helyezés

könnyű sínek használatával: bokák dorsal flexióban
térdek extenzióban,
csuklók dorsal flexióban
ujjak könnyű flexióban
Schancz gallér nyaki érintettség esetén

Passzív kimozgatás, izometriás gyakorlatok, légzőtorna-mellkasi érintettség,
kontraktúra oldása, kryoterápia, hasonfekvés



JIA kezelése krónikus fázisban:

gyógytorna, a beteg végtagot is használni kell, vizi aerobik, úszás, biciklizés, ízületvédelem, fizikai és emocionális fejlődést figyelembe véve, teljes életet éljenek

folyamatos gondozás:

- remissziót célzó bázisterápia beállítása,ellenőrzése
- gyulladás és fájdalomcsillapító gyógyszerek,
- gyógyászati segédeszközök/cipő, sarokemelő, támbot, csuklósín stb./, fizioterápia ajánlása,
- ortopédiai beavatkozások mérlegelése/synovectomia,tenotomia, arthrodesisek, arthroplasticák. stb./
- tájékoztatás és tájékozódás az otthoni körülményekről,
- a vakgyermek és serdülőkorúak külön figyelmet igényelnek.

Kezelés megválasztása

- **Klinikai tünetek**
- **JIA altípusa**
- **Gyógyszerhez való hozzáférhetőség**

NSAID

	Dosage and intervals	Characteristics
Naproxen	10 – 15 mg/kg in 2 single doses	Suspension available only as import
Ibuprofen	30 – 40 mg/kg in 3 – 4 single doses	Suspension available
Indomethacin	2 – 3 mg/kg in 3 – 4 single doses	Suspension available
Diclofenac	2 – 3 mg/kg in 2 – 3 single doses	No suspension available. Approved from the age of 12 years
Meloxicam	0.25 – 0.375 mg/kg in 1 single dose	Not approved for use in children and juvenile patients in Germany
Celecoxib	6 – 12 mg/kg in 2 single doses	Approved for children from the age of 2 years in the USA

Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis

Ariane Klein & Gerd Horneff[†]

Asklepios Clinic Sankt Augustin, Department of Pediatrics, Arnold-Janssen Str. 29, 53757 Sankt Augustin, Germany

Korticosteroidok

**Per os, parenteralis, lokális adagolási
(triamcinolon acetonid, hexacetonid) módok.**

**Magas dózis: 2 mg/ttömeg/nap
(serozitiszek, látás elvesztés veszélye esetén uveitiszekben)**

**Pulzus therapia: 10-30 mg/ttömeg három napon át
(kezdeti nagy aktivitás, vagy visszaesés esetén)**

**Alacsony dózis: 0,1-0,5 ttömeg/nap
(míg a DMARD-ok kifejtik hatásukat)**



DMARD

Hagyományos:

methotrexate, aranysóók, penicillamine, sulphasalazine,
hydroxychloroquine, azathioprine, cyclosporine,
IVIG, cyclophosphomid, chlorambucil

Biológiai terápiák:

etanercept, adalimumab, tocilizumab, canakinumab, abatacept, golimumab

Etanercept: A review of its use in autoimmune inflammatory diseases.

L. J. Scott Drugs 74(12): 1379-1410 (2014).

.Judicious Use of Biologicals in Juvenile Idiopathic Arthritis.

Y. Zhao and C. Wallace

Current Rheumatology Reports 16(11) (2014).

d.Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.T. Kishimoto, S. Yokota and T. Tanaka
Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 4(6): 387-397 (2012).

e.Biomarkers in juvenile idiopathic arthritis: Translating disease mechanisms into diagnostic tools.

D. Foell and J. Dabritz

International Journal of Advances in Rheumatology 9 : 8-15 (2011).

JIA kezelése (terápiás elvek)

- Ortopédsebész, synovectomy, contractura oldás, arthrodesis, protézisbeültetés



A JIA valamennyi altípusa ízületi károsodáshoz és fogyatékhosszhoz vezethet

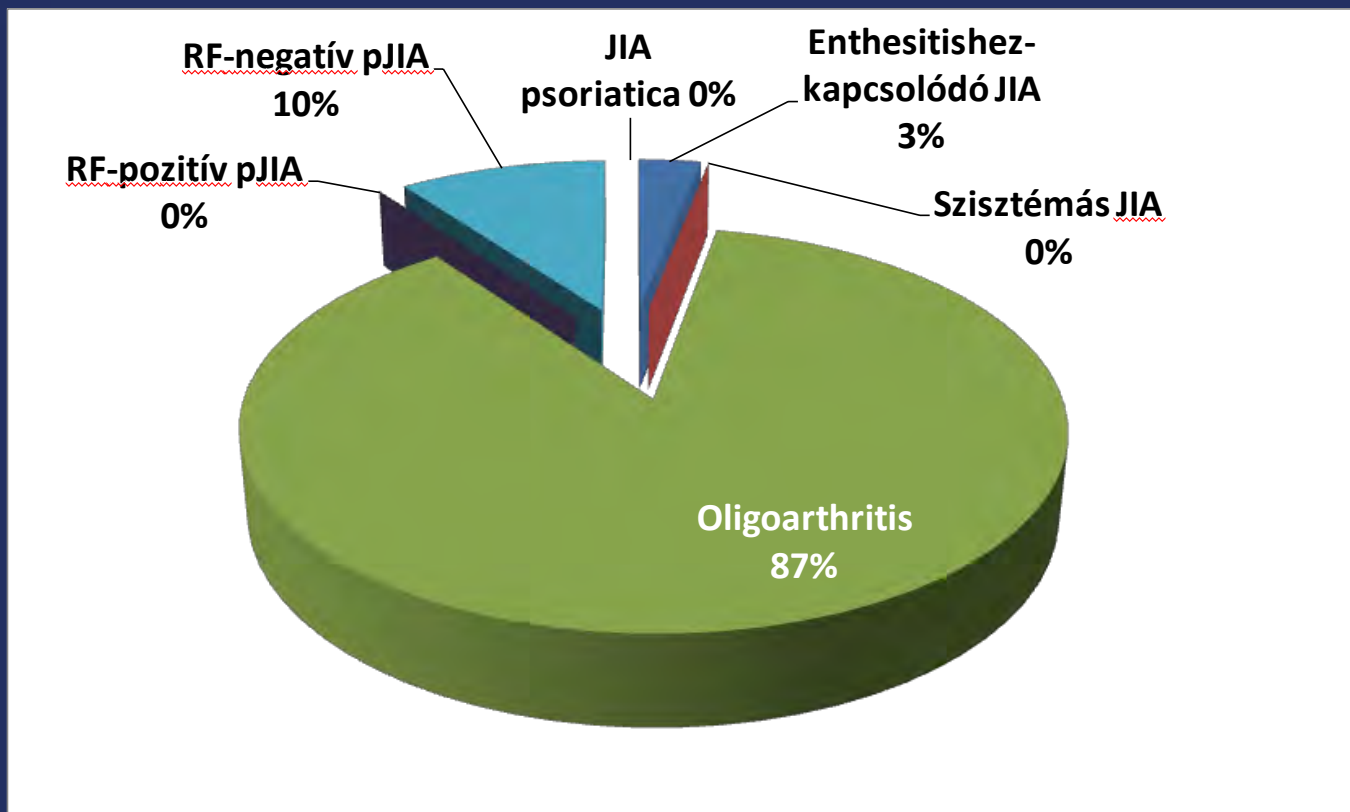
- **Kezelés nélkül csupán néhány beteg marad tartósan klinikai remisszióban**
 - 437, legalább 4 éven át nyomon követett beteg adatainak elemzése kimutatta, hogy kezelés nélkül a klinikai remisszió állapota csupán néhány esetben (6%) tartott ki legalább 5 évig.¹
- Az elmúlt évtized vizsgálatai kimutatták, hogy az ellenőrző vizsgálatok alkalmával **a betegek csupán 40-60%-ában volt inaktív a kórfolyamat, vagy állt fenn klinikai remisszió.**^{2–4}
 - Vizsgálati beszámolók szerint, 6-10 évvel az oligoarthritis kialakulása után mindössze 23-47% a remissziós ráta.
 - A polyarticuláris JIA-ban nagyobb a valószínűsége az ízületi károsodásnak és annak, hogy felnőtt korban aktív a betegség. → Radiológiai károsodás és a tartósan aktív betegség esetén súlyosabb a rokkantság.
- **Uveitis** – a JIA-hoz társuló uveitis nehezen kezelhető és látásromláshoz vezethet.⁵
- **Növekedési zavarok** – a fiatalabb betegeknél gyakoriak.⁶

1. Wallace CA és *mtsai*. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3554–62.
2. Oen K. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 347–60.
3. Ravelli A. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 271–5.

4. Guillaume S, és *mtsai*. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1858–65.
5. Cassidy JT, és *mtsai*. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5. kiadás. Philadelphia: Elsevier, 2005.
6. Liem JJ és Rosenberg AM. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 663–8.

Az uveitis prevalenciája JIA-ban

(a 2008-as francia kohorsz adatai alapján)



Marvillet I, és mtsai. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 383–8.

JIA asszociált uveitis kezelése

Az uveitis első vonalbeli kezelését a helyi kezelés jelenti (lokális szteroid szemcseppek), azonban a **betegek csupán kb. 40%-a reagál a helyi kezelésre¹⁻³**.

• Lokális terápiára rezisztens betegség esetében **6-12 hét után**, különösen kedvezőtlen prognosztikai faktorok jelenléte és kifejezett aktivitást mutató esetben **korai szisztémás terápia indokolt**.

- A standard szisztémás terápia a methotrexat
- Cyclosporin A-val kevésbé előnyös eredményekről számoltak be
- Újabb vizsgálatok alapján az azathioprin kezelés is szerepet kaphat az uveitis kezelésében

! Valamennyi szisztémás kezelés „off-label” terápia gyermekkorban.

¹Chylack LT. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977;20:217-23.

²Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Smith JA. Management of chronic pediatric uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2005;16:281-8.

³Simonini G et al. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. Autoimmun Rev. 2010;9(10):674-83;

JIA asszociált uveitis kezelése biológiai terápiával

- **Amennyiben a JIA uveitissel szövődik és akár a JIA, akár a krónikus iridocyclitis miatt biológiai terápia alkalmazása szükséges, a szakirodalom alapján elsőként ajánlott TNF-gátló gyógyszer az adalimumab¹⁻⁴.**
- Az etanercept hatásossága JIA asszociált uveitis kezelésében ellentmondásos⁵.

1. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:339-44.

2. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol 2007; 91:319-24

3. Constantin T, Foeldvari I. Ajánlás a TNF-gátló biológiai terápiák alkalmazására juvenilis idiopathiás arthritisben. Immunológiai Szemle 2011; 1:19-30.

4. Rabinovich CE. Treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: challenges and update Current Opinion in Rheumatology 2011; 23:432–436. DOI:10.1097/BOR.0b013e328349c324

5. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005; 53:18-23.

Összefoglalás

- Egyik leggyakoribb krónikus gyermekbetegség, fájdalommal, fogyatékosághoz vezethet
- Patomechanizmus jobb megismerésével kitűnő terápiák állnak rendelkezésre, self-limited is lehet, ritkán halálos betegség
- Gyermek korát figyelembe véve, terápiás terv szerint, hogy a gyermek növekedni tudjon, komplikációk kezelése

Szisztémás autoimmun betegségek gyermekkorban

- Általános bevezetés
- Juvenilis Idiopathias Arthritis (JIA)
- Autoinflammatorikus szindrómák



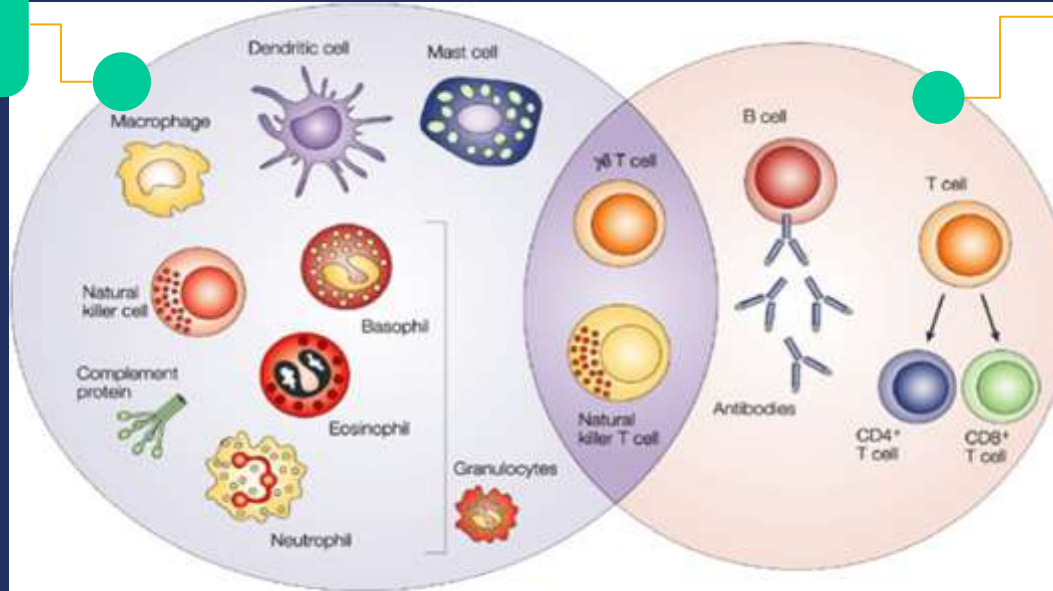
Cryopyrinhez társult autoinflammatorikus betegségek (CAPS)



Az immunrendszer kóros működésének következményei

Természetes immunitás

- Gyors, nem specifikus
- Nem változik ismételt stimulusra



Adaptív immunitás

- lassabban aktiválódik, specifikus,
- Ismételt stimulus hatására a válasz gyorsasága és specifitása javul
- Immun memória

Autoinflammáció

A veleszületett immunitás kóros válasza által létrehozott gyulladásos reakció, autoantitestek nincsenek (fagociták)

Autoimmunitás

Az adaptív immunitás kóros válasza a szervezet saját sejtjei, mint autoantigének ellen (T- és B-limfociták, autoantitestek)

Delves PJ, Roitt I. N Engl J Med. 2000;343:37-49. Parkin J, Cohen B. Lancet. 2001;357:1777-1789.

Autoinflammatorikus kórképek

- Önfenntartó, örökletes
- Ritka betegségcsoport, gyermekkortól induló, spontán, krízisszerű
- Szisztémás gyulladás
 - Visszatérő periódikus lázak
 - Polyserositis
 - Ízületi és izomérintettség
 - Bőrjelenség, rash
- Szemtünetek?
- Akut fázis proteinek ↑
- Amyloidosis ?

- autoimmun folyamat nélkül
 - ellenanyag képződés hiány
 - antigen specifikus T sejt aktiváció hiány
- nincs infect folyamat
- malignitas hiánya

Etiológia

Génmutációk

Új superféherjecs család: pyrin, cryopyrin, TNFR1A, CARD15/NOD2...

apoptosis

gyulladás

cytokin felszabadulás

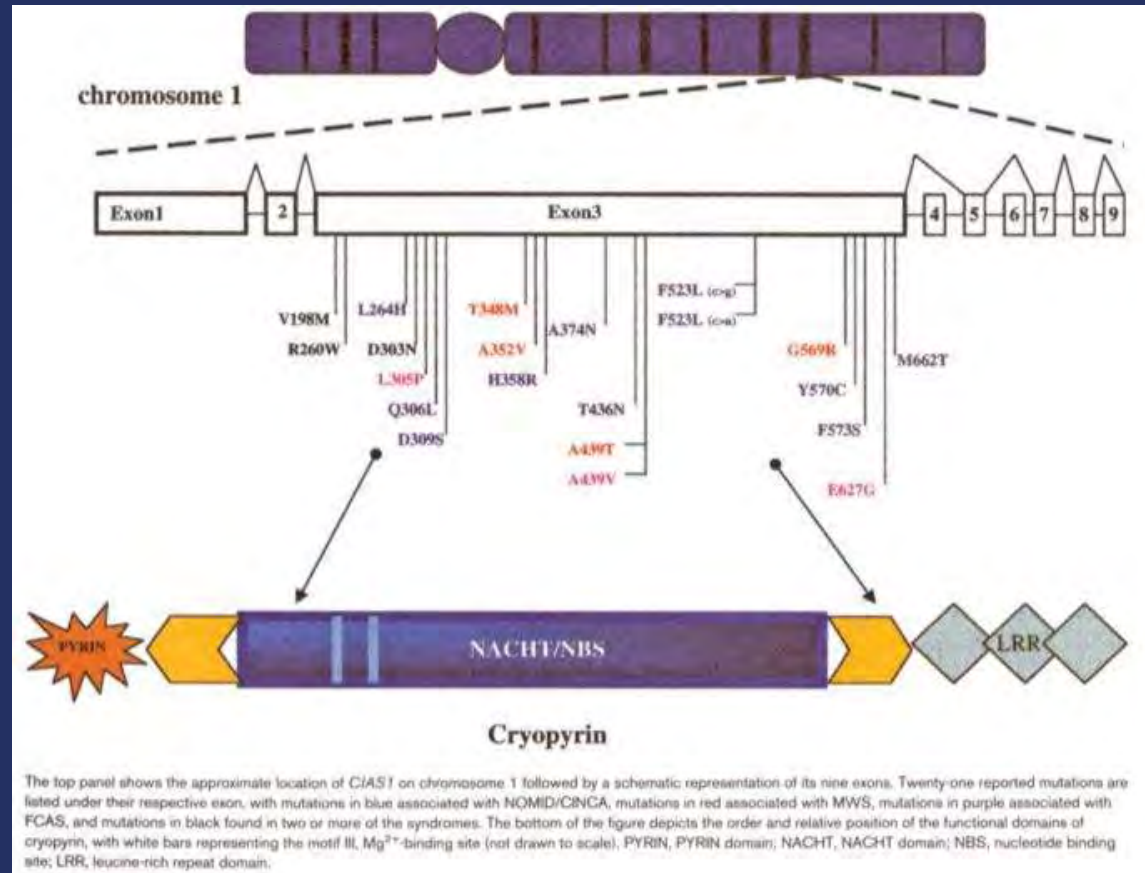
Int FMF Consort Cell. 1997;90:797-807.
Nat Genet. 1997;17:25-31.
Cell. 1999;97:133-44.
Nat Genet. 1999;22:178-81.
Curr Opin Rheumatol 2003, 15: 61-69

Klinikai megjelenés	Öröklött (monogén)	Multifaktoriális
Visszatérő gyulladásos epizódok	- FMF - TRAPS - HIDS/MKD	- PFAPA - Rekurráló idiopáthiás pericarditis - Mollaret szindróma (visszatérő meningitis)
Szisztémás gyulladás urticariaszerű kiütéssel	CAPS – FCAS – MWS – CINCA/NOMID	- SJIA - AOSD - Schnitzler's szindróma - Késletetett nyomási urticaria
Steril bőr/csont/izületi gyulladás	- PAPA - DIRA - DITRA - Majeed szindróma - CAMPS - Blau szindróma	- CRMO - SAPHO - Köszvény - HLAB27 spondyloarthropathia - Reaktiv arthritis - Sweet szindróma - Generalizált pustularis psoriasis - Hallopeau acrodermatitis
Panniculitis/lipodystrophia	- Nakajo–Nishimura - JMP - CANDLE szindróma	- Neutrophilic panniculitis - Erythema nodosum és panniculitis
Gyulladásos bélbetegség	Korai gyulladásos bélbetegség	Crohn betegség
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL1–5)	- SJIA-associated MAS - Infection-associated MAS

AOSD, adult-onset Still's disease; CAMPS, CARD14-mediated pustular psoriasis; CANDLE, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; CINCA/NOMID, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multi-systemic inflammatory disease; CRMO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis; DIRA, deficiency of the IL-1 receptor antagonist; DITRA, deficiency of IL-36 receptor antagonist; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; FMF, familial Mediterranean fever; JMP, joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy; MAS, macrophage activation syndrome; HIDS/MKD, hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome/mevalonate kinase deficiency; MWS, Muckle-Wells syndrome; PAPA, pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne; SAPHO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis; SJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Federici S, et al. *Frontiers Immunol.* 2013;4:1-12.

Genetikai háttér
Autoszomális
dominans, de „novo”
mutatio
CIAS1 Chr 1q44,
cryopyrin

CAPS



CIAS1 Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome/ Cryopyrin Inflammatory
Associated Syndrome
Cryopyrin-asszociált periódikus lázszindróma
CAPS
(J. Feldmann 2002)

MWS

FCAS

CINCA/NOMID

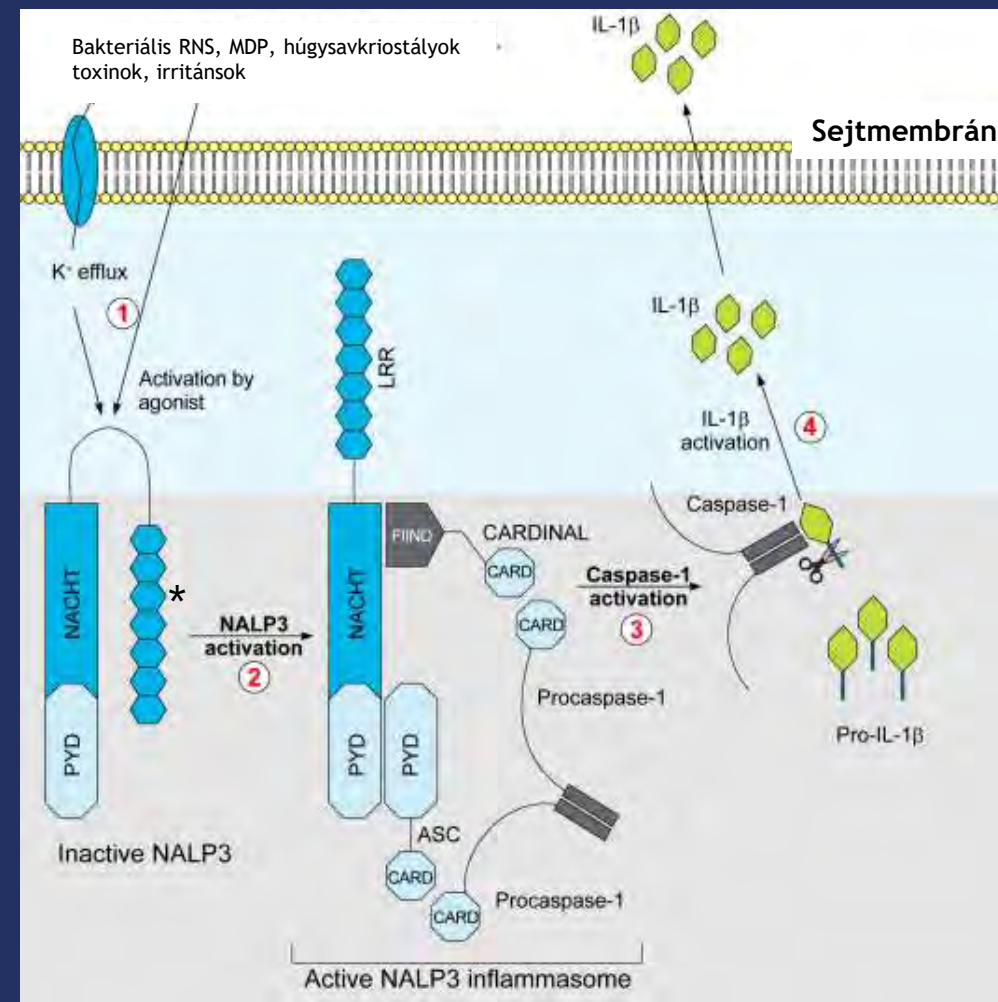
Az NALP3 inflammasoma szerepe a monocyták és makrofágok IL-1 termelésében

- Speciális hatások, hideg vagy pl. bakteriális, ill. vírusfertőzés, vagy egyéb irritáló anyagok aktiválják az NALP3-at
- A NALP3 aktiválódásával létrejön egy makromolekula-komplex, az inflammasoma
- Az inflammasoma aktiválja a kaszpáz-1-et
- A kaszpáz-1 biológiailag aktív IL-1 β -vá alakítja a pro-IL-1 β -t

* MUTÁCIÓ

ASC: apoptosis-asszociált CARD-domén tartalmú foltszerű protein

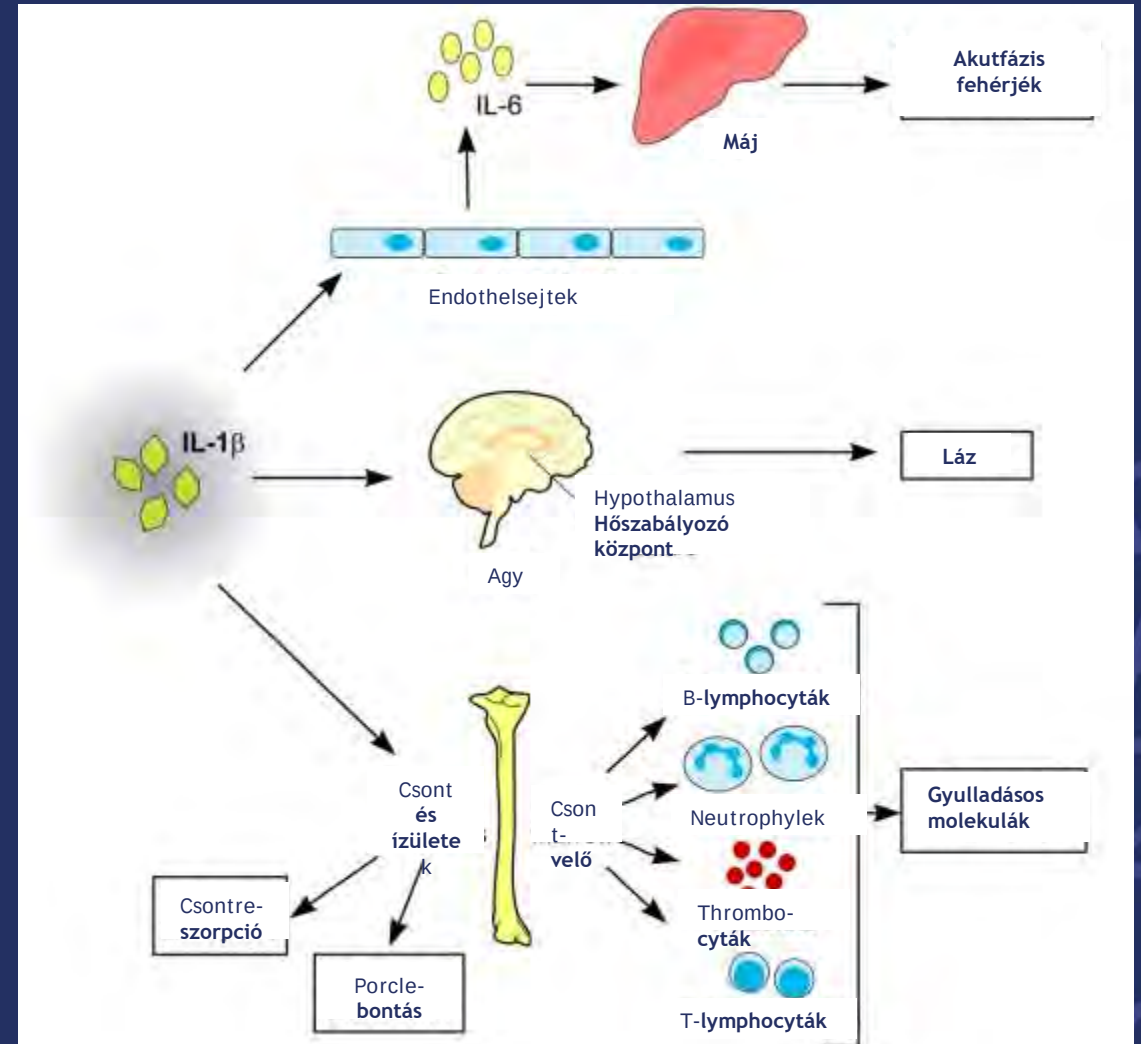
CARD: kaszpáztoborzó domén; FIIND: kereső funkcióval rendelkező domén; LRR: leucinban gazdag ismétlődő szakasz, MDP: muramil-dipeptid; NACHT: neuronális apoptózis inhibitor proteinből és major hisztokompatibilitási komplex II. transzaktivátorból álló fehérjecsoport; NALP3: NACHT-t, LRR-t és PYD-t tartalmazó fehérje; PYD: pyrin domén



Az IL-1 hatásai

Az IL-1 β hat:

- Az agyra (hypothalamusra)
 - Lázat okoz és csökkenti a fájdalomküszöböt
- A csontra
 - fokozza a csontfelszívódást és porclebontást
 - fokozza az immunsejtek termelődését és aktivitását
 - gyulladásos molekulák felszabadulásához vezet
- Az endothelsejtekre
 - interleukin (IL)-6 felszabadulást okoz
 - fokozza az akutfázis fehérjék termelődését és kiáramlását a májból



Az adatok forrása: Dinarello CA, 1994; A kép forrása: Dinarello CA, 2005

Mi a CAPS?

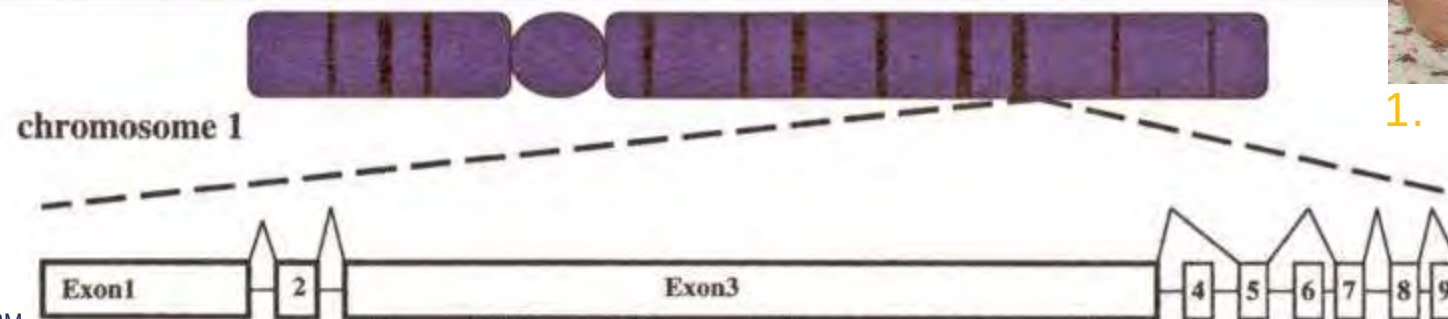
Cryopyrin-asszociált periódikus lázzszindróma: a betegség ismertetése és kezelése

- A CAPS örökletes gyulladásos betegségek csoportja, az IL-1 β túltermelődése jellemzi
 - Rendszerint a cryopyrin-t (NALP3 fehérjét) kódoló gén mutációival társul. A cryopyrin az IL-1 β termelődésében részt vevő fehérjekomplex egyik alkotóeleme
- Általában autoszomális dominánsan öröklődik
- Klinikai jellemzők
 - Tünetei: **láz**, urticariaszerű **kiütés**, arthritis (spaszticitás, AV contracturák), **neurológiai** tünetek (fejfájás, aszeptikus krónikus meningitis, hydrocephalus, agyi atrófia, görcsök), **érzékszervi eltérések** (conjunctivitis, uveitis, papilla ödéma, N. opticus atrófia, vakság, cochlearis érintettség, halláscsökkenés, sükettség)
 - Csaknem mindig újszülött-, vagy gyermekkorban kezdődik, dysmorphias koponya
- CAPS-ban megemelkedik az akutfázis-fehérjék szintje
 - C-reaktív-fehérje (CRP)
 - Szérum amyloid-A (SAA)

SAJÁT ESETEINK: CAPS



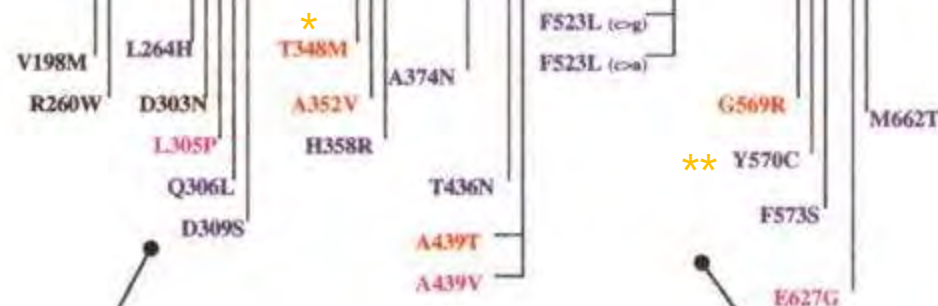
1. CINCA/NOMID
Y570C



MWS T348M



3.



2. CINCA/NOMID
Y570C



Cryopyrin



The top panel shows the approximate location of *CIAS1* on chromosome 1 followed by a schematic representation of its nine exons. Twenty-one reported mutations are listed under their respective exon, with mutations in blue associated with NOMID/CINCA, mutations in red associated with MWS, mutations in purple associated with FCAS, and mutations in black found in two or more of the syndromes. The bottom of the figure depicts the order and relative position of the functional domains of cryopyrin, with white bars representing the motif III, Mg^{2+} -binding site (not drawn to scale). PYRIN, PYRIN domain; NACHT, NACHT domain; NBS, nucleotide binding site; LRR, leucine-rich repeat domain.



A CAPS élethosszig tartó kezelése

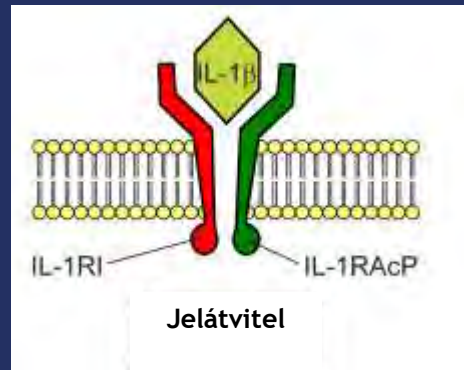
- Korábban csak néhány kezelési lehetőség állt rendelkezésre, s nem volt szakmai egyetértés a kezelést illetően¹
- A gyulladáscsökkentő készítmények enyhítik a fejfájást, arthralgiát, kiütést, de alkalmazásuk nem oki terápia¹⁻⁴
 - Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)
 - Nagy dózisú kortikoszteroidok
 - Betegségfolyást módosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok)
- Anti-IL-1 β készítmények - klinikai vizsgálatok támasztják alá hatékonyságukat és biztonságosságukat:
 - Anakinra - nyílt vizsgálatok^{3,5-7}
 - Rilonacept - véletlen besorolásos, III. fázisú vizsgálat felnőttek körében⁸
 - Kanakinumab - véletlen besorolásos, III. fázisú vizsgálat gyerekek és felnőttek körében⁹

¹Farasat S és *mtsai* 2008; ²Touitou I, Kone-Paut I. 2008; ³Hawkins PN, Lachmann HJ. 2003;
⁴Glaser RL, Goldbach-Mansky R. 2008; ⁵Hoffman HM és *mtsai* 2004; ⁶Ross JB és *mtsai* 2008;
⁷Goldbach-Mansky R és *mtsai* 2006; ⁸Hoffman HM és *mtsai* 2008; ⁹Lachmann HJ és *mtsai* 2008

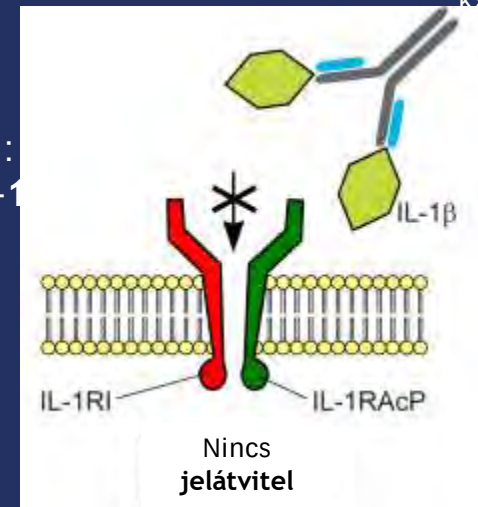
Kanakinumab

- Teljesen humán IgG1 anti-IL-1 β monoklonális antitest¹
 - Nem lép keresztreakcióba az IL-1 α -val és az IL-1Ra-val
- Nagy affinitással kötődik a humán IL-1 β -hoz, ennélfogva gátolja az IL-1 β kötődését receptorához, az IL-1RI-hez
- Hosszú plazmafelezési idő: 21-28 nap, 1,2 pikomoláris tartományon belül hatékony
 - Adagja felnőtteknél 8 hetente egyszer 150 mg, subcutan injekció formájában
 - Gyermkeknek 15 - 40kg 2mg/ tömeg/ 8 hetente, subcutan injekció formájában

Normál IL-1-
jelátvitel



Kanakinumab:
kötődik az IL-1



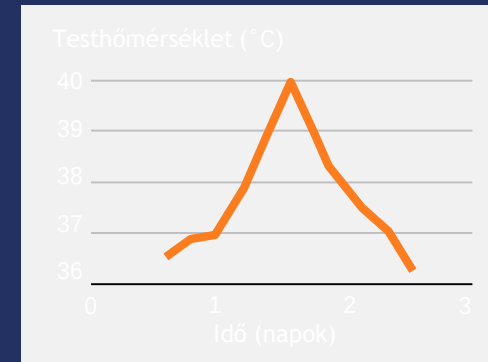
Kanakinumab

Az FMF klinikai és labor jellegzetességei

Klasszikus tünetek	■ Visszatérő, önkorlátozó lázas epizódok ■ <u>Mellkas fájdalom (pleuritis; pericarditis)</u> ■ <u>Hasi fájdalom (peritonitis)</u> ■ Arthritis/fájdalmas ízületek (arthralgia) ■ Pirosság, duzzadás (<u>erysipelas-szerű erythema</u>)
Labor paraméterek	■ Leukocytosis ■ ↑ ESR ■ ↑ CRP, SAA
Szövődmények	■ AA amyloidosis (leggyakrabban a vesében)

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; SAA, serum amyloid A. Samuels J, et al. *Medicine*. 1998;77:268-97.

Tomohiro Koga & Atsushi Kawakami (2019): Diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases in adults: a clinical approach from rheumatologists, Immunological Medicine, DOI: 0.1080/25785826.2018.1524105



FMF lázgörbe

Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:1863-82.

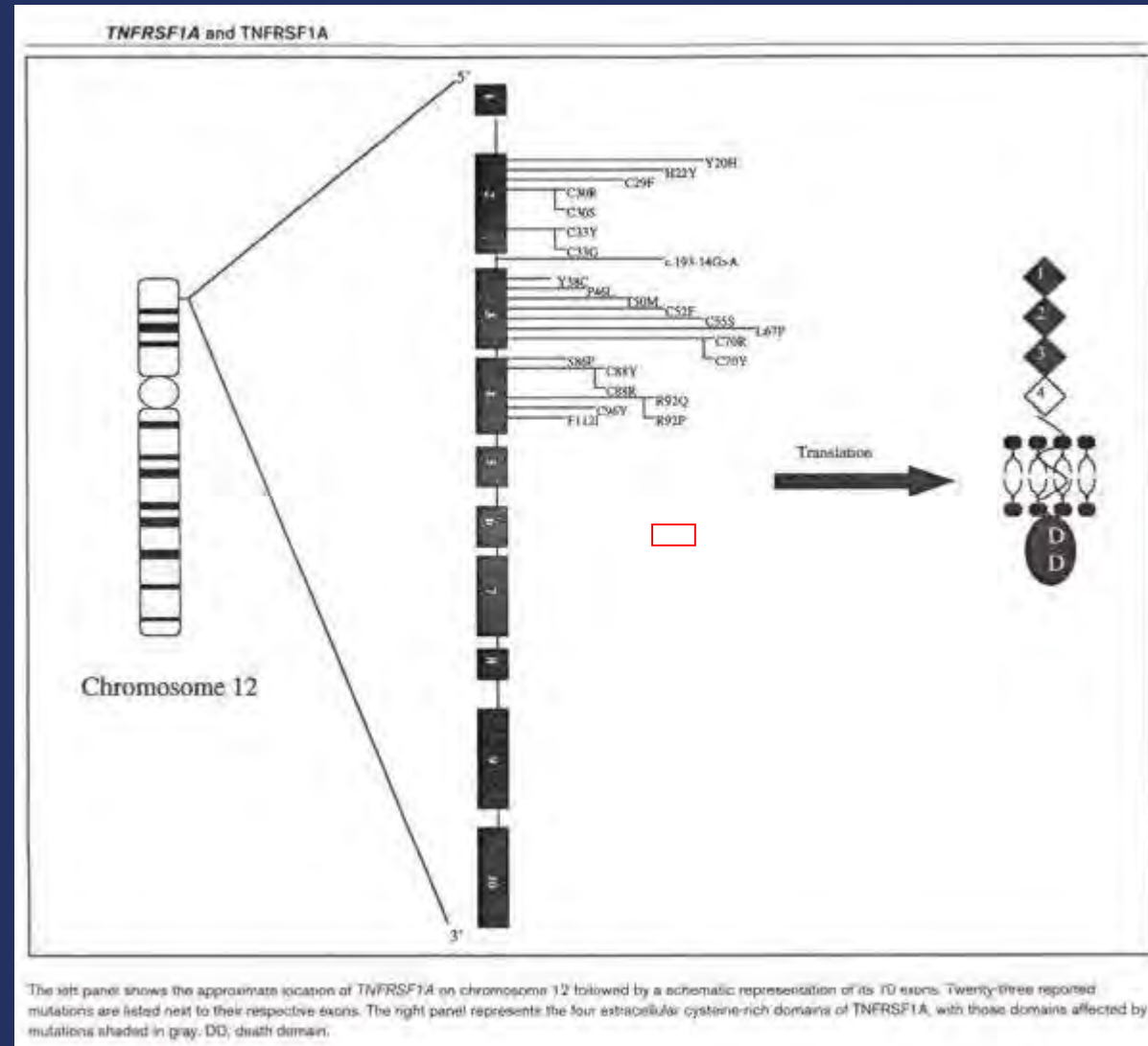
Erysipelas- szerű kiütés és ödéma egy FMF betegben



Genetikai háttér
Autoszomális domináns
TNFRSF 1A Chr. 12p13



TRAPS





LABORATOIRE de GENETIQUE MOLECULAIRE et CHROMOSOMIQUE
Secteur des maladies auto-inflammatoires : Dr I. TOUITOU
 Hôpital Arnaud de Villeneuve 371, Avenue du Doyen Giraud - 34295 Montpellier Cedex 5
 Tél : Secrétariat: 04 67 33 58 57 - Dr Toutou: 04 67 33 58 59 Fax: 04 67 33 58 58
 E-Mail : satelle.toutou@univ-montp.fr

1- ATTENTION L'ANALYSE DE L'ADN EST STRICTEMENT CONFIDENTIELLE. LES RESULTATS DOIVENT ETRE COMMUNIQUEES AUX CONSULTANTS PAR UN GENETICIEN MOLECULAIRE.
 2 - "TOUTE ANALYSE DE GENETIQUE MOLECULAIRE COMPORTE UN RISQUE D'ERREUR, QUI DOIT ETRE EXPLIQUE AUX CONSULTANTS ET ACCEPTE"

Patient: Médecin: Dr ORBAN
 Né(e) le: 18/02/1996

Résultats de diagnostic moléculaire de:

FMF	MKD	TRAPS	CAPS
<u>Fèvre</u> <u>Médiérméenne</u> <u>Famille</u> (maladie périodique)	<u>Déficit en mévalonate</u> <u>kinase</u> (Syndrome d'Hyper IgD, Acidose mévalonique)	<u>Syndrôme</u> <u>périodique</u> associé au récepteur du TNF	<u>Urticaire au froid</u> <u>famille</u> (Syndrome de Muckle-Wells CINCA)
Transmission récessive		Transmission dominante	
Stratégie Search for mutations with at least 1% frequency in the MEFV gene (techniques used: DGGE, ARMS, RFLP, sequencing if necessary)		Stratégie Search for mutations in the TNFRS1A gene (exon 2,3 and 4, techniques used: sequencing, DGGE); 98% of the known mutations are tested.	
Résultats No mutation has been detected		Résultats R92Q* 362G>A Arg121Gln	

Conclusions

Molecular analysis of the MEFV and CIAS1 genes was not contributive. The diagnosis of FMF and CAPS are not genetically excluded (possible existence of rare mutations)

Presence of one mutation in the TNFRS1A gene. This patient suffers from genetic TRAPS.

Sequence variant frequent in the general population

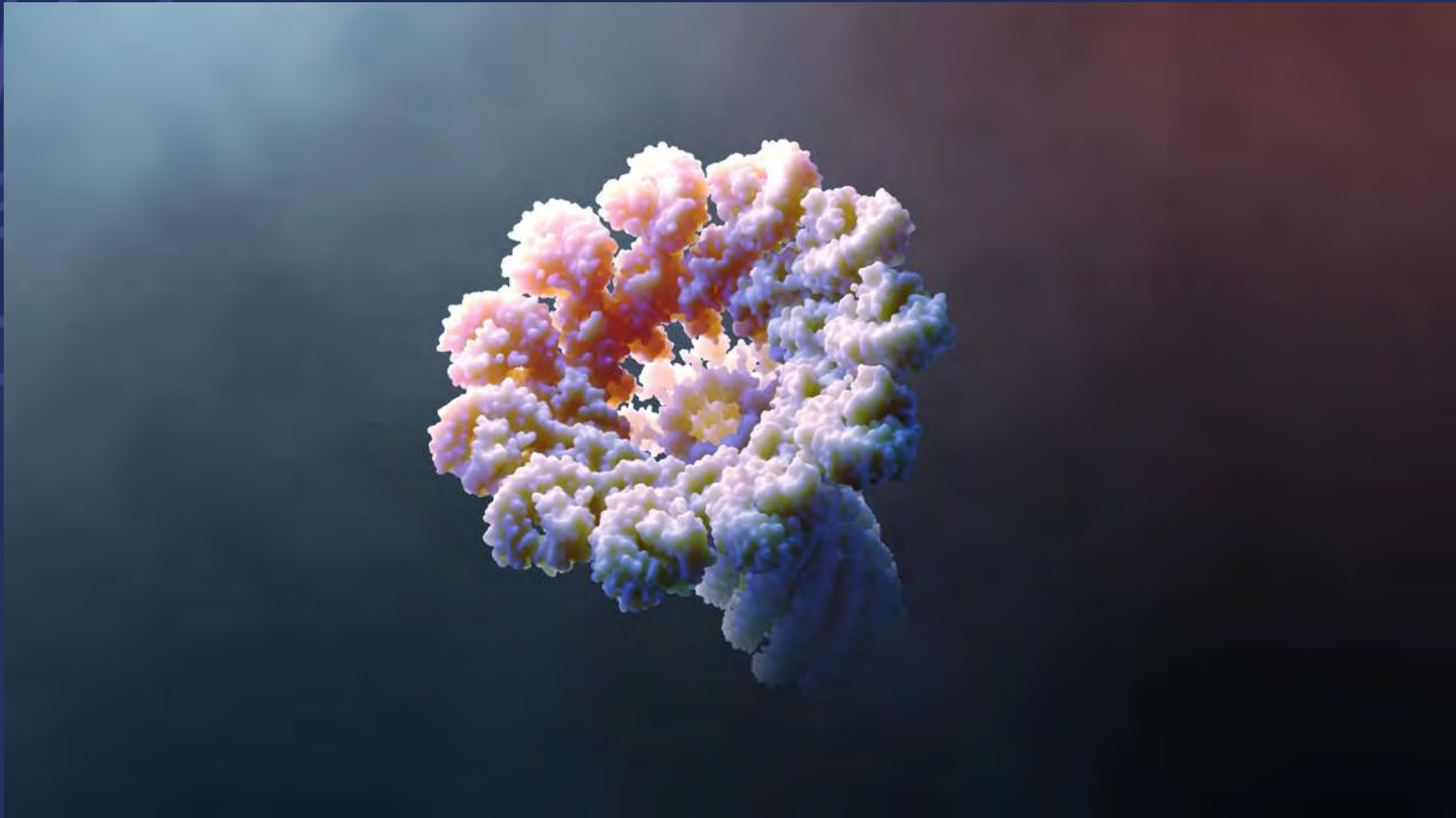
Rendu le : 17/11/2005


 Docteur I. TOUITOU

Összefoglalás (CAPS)

- Leggyakrabban gyermekekben spontán, krizisszerűen jelentkezik, infekciót, hematol. malignitást utánoz,(2 legalább a 6 tünetből)
 - periodikusan jelentkező láz
 - hideg hatására
 - bőrjelenség, rash
 - ízületi és izomérzékenység
 - szkeletális eltérések
 - aszeptikus meningitis,esetenként látási, hallási és fogzási rendellenességek
- **Labor:** magas PMN sejtszám, süllyedés, CRP, szérum amyloid
- Önfenntartó, örökletes,veleszületett immunitás zavara, CIAS1,cryopyrin ,IL1





Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769