

AUTOINFLAMATORNE BOLESTI: OD KLASIFIKACIJE DO PROGNOZE

ALENKA GAGRO*

Kontekst: Autoinflamatorne bolesti su skupina rijetkih bolesti koje nastaju zbog poremećaja nespecifične imunosti i posljedične ponavljajuće ili kontinuirane sterilne upale te u kojima se ne može dokazati primarna uloga specifične imunosti (bilo autoantitijela i/ili autoreaktivnih limfocita T). S obzirom na mehanizam nastanka dijele se u sporadične i nasljedne. Sporadične autoinflamatorne bolesti smatraju se genetički kompleksnim bolestima koje nastaju kombinacijom više genetičkih i okolišnih čimbenika. Nasljedne autoinflamatorne bolesti su Mendelski nasljedne bolesti uzrokovane varijantama gena s visokom penetracijom.

Ciljevi: Namjera je ovog rada prikazati klasifikaciju autoinflamatornih bolesti, mehanizam nastanka, obilježja kliničkih i laboratorijskih nalaza, kriterija za dijagnozu, preporuka za genetičko testiranje, mogućnosti liječenja i prognozu.

Rezultati: Postojanje autoinflamatorne bolesti potrebno je razmotriti u sve djece u kojih je obrada na infekcije, autoimunosne bolesti, maligne bolesti i imunodeficijencije ne-informativna. Detaljna osobna i obiteljska anamneza, nastup tegoba u prvoj dekadi života, kliničke prezentacije i laboratorijska obrada tijekom i između napada te korištenje kriterija za dijagnozu ključni su za postavljanje sumnje na te bolesti. Također je potrebno kritički razmotriti indikaciju za genetičkom dijagnozom koja može pomoći i u odabiru lijeka koji će kontrolirati upalu te procjenu rizika za odgođene komplikacije.

Zaključak: Svjesnost medicinske zajednice o postojanju ovih rijetkih, ponekad i po život ugrožavajućih bolesti sve je veća iako je još uvijek rano prepoznavanje odgođeno. Interdisciplinarna suradnja ključna je za rano prepoznavanje, pravilno zbrinjavanje i sprječavanje odgođenih teških komplikacija osobito za nasljedne autoinflamatorne bolesti.

Deskriptori: AUTOINFLAMATORNE BOLESTI, NESPECIFIČNA IMUNOST, GENETIČKO TESTIRANJE, LIJEKOVI ZA AUTOINFLAMATORNE BOLESTI, PROGNOZA

*Klinika za pedijatriju, Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.

Klinika za pedijatriju, Odjel za pulmologiju,

alergologiju, imunologiju i reumatologiju

Klinika za dječje bolesti Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: alenka.gagro@gmail.com

Uvod

Uloga imunostava je učinkovita reakcija nespecifične i specifične imunosti na bilo koju opasnost po naš organizam čime se izbjegava oštećenje tkiva. Nespecifičnu imunost čine brojne i u pravilu za antigen nespecifične reakcije pa ih često nazivamo i prvom linijom otpornosti. Tu imunost aktivira više od 1000 različitih

evolucijski očuvanih proteinskih i nukleinskih obrazaca opasnosti. Za razliku od nespecifične imunosti, specifičnu imunost obilježava reakcija za određeni antigen i nastanak imunološke memorije čime imunoreakcija bude brža i učinkovitija nakon ponovnog susreta s tim antigenom. Signali opasnosti koji aktiviraju nespecifičnu imunost mogu biti raznog podrijetla npr. od mikroorganizama te se nazivaju obrascima tipičnim za mikroorganizme (PAMP, od engl. pathogen associated molecular pattern) kao što su bakterijski lipopolisaharidi i peptidoglikani te virusne nukleinske kiseline ili iz naših vlastitih stanica (DAMP, od engl. danger-associated molecular pattern). PAMP se biokemijski razlikuju od naših vlastitih proteina i prepoznaju se molekulama kodiranih genomom (engl. germline) koje prepoznaju te signale opasnosti. Najbolje istraženi DAMP (nazivamo ih i alarminima) među proteinima su proteini toplinskog šoka (HSP, od eng. heat shock protein) i protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1, engl. high mobility group box 1), a od neproteinskih ATP, urati, slobodne masne kiseline, heparin sulfati i DNK. Reakcija nespecifične imunosti na spomenute signale opasnosti brza je i uključuje brojna zbivanja koja zovemo upalom (1).

Neučinkovita i/ili neprikladna reakcija nespecifične imunosti nastaje kao posljedica imunodeficijencije ili bolesti preosjetljivosti. Rijetko, ali zbog toga ne i medicinski nevažno, uzrok pretjerane upale su autoinflamatorne bolesti, kojima je zajedničko obilježje poremećaj prvenstveno nespecifične imunosti.

Definicija autoinflamatorne bolesti

Autoinflamatorne bolesti (AIB) su bolesti s ponavljajućom ili kontinuiranom sterilnom upalom koja nastaje zbog poremećaja ili disregulacije nespecifične imunosti i u kojima se ne može dokazati

primarna uloga specifične imunosti (bilo autoantitijela i/ili autoreaktivnih limfocita T) (2). Okidač upale često nije poznat iako se u kliničkoj praksi može vidjeti nakon infekcije, izlaganja hladnoći, aktivne imunizacije ili traume.

S obzirom na mehanizam nastanka, AIB se dijele u sporadične i nasljedne. Sporadične AIB smatraju se genetički kompleksnim bolestima koje nastaju kombinacijom više genetičkih i okolišnih čimbenika. Nasljedne AIB Mendelski su nasljedne bolesti uzrokovane varijantama gena s visokom penetracijom.

SPORADIČNE AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

Sindrom periodičke vrućice, aftoznog stomatitisa, faringitisa i adenitisa (PFAPA)

Sindrom periodičke vrućice, aftoznog stomatitisa, faringitisa i adenitisa (engl. periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis, PFAPA) obilježavaju ponavljajuće epizode orofaringealne i sistemske upale. Tipičnu prezentaciju u kojoj djeca imaju sva četiri obilježja bolesti vidi se samo u 46% djece, a i do 76% ima još neku prezentaciju bolesti od kojih su najčešće gastrointestinalne tegobe (bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev), muskuloskeletne (mijalgije, artralgie, artritis), osip i neurološki simptomi (glavobolja). Točan mehanizam nastanka bolesti nije poznat iako se u bolesnika nađu povišeni IL-1b u monocitima, pojačano nastajanje unutarstaničnih slobodnih radikala kisika u neutrofilima i poremećaj apoptoze neutrofila. Laboratorijski nalazi koji upućuju na PFAPA tijekom vrućice su neutrofilija i povišenje serumskih upalnih proteina (prvenstveno CRP-a i serumskog amiloida A dok je prokalcitonin $\leq 0,65$ ng/mL). Između relapsa bolesti, upalni biljezi se u pravilu u potpunosti normaliziraju te djeca nemaju tegoba koje bi uputile na dru-

ge bolesti uključujući i nasljedne AIB s preklapajućom kliničkom slikom i opisanim laboratorijskim nalazima (prvenstveno sindroma hiper-IgD i obiteljskom sredoze-mnom vrućicom). Novije spoznaje o PFAPA pokazale su da i odrasle osobe mogu imati tu bolest te da se u nekim obiteljima s više oboljelih članova ne mogu isključiti i nasljedne osnove bolesti. Tako je u jednog bolesnika s PFAPA opisana haploinsuficijencija gena SPAG7 koji se fiziološki nalazi u tonzilama i limfnim čvorovima te povezuje s antivirusnim i upalnim reakcijama. Kao rizični geni opisane su varijante gena NLRP3 i MEFV koji uzrokuju određene nasljedne AIB (vidi kasnije) (Tablica 1) (3). Dijagnoza PFAPA postavlja se prema kriterijima opisanim u Tablici 2 (4).

Sporadične autoinflamatorne bolesti
kostiju: kronični nebakterijski
osteomijelitis (CRMO, SAPHO)

Kronični nebakterijski osteomijelitis su sporadične AIB obilježene sterilnom upalom kostiju s neutrofilnim osteolitičkim žarištima i periostalnom reakcijom. U kroničnoj fazi upale lezije obilježava skleroza i fibroza, a uz neutrofile nalazimo i infiltra-

te limfocita te plazma-stanica. Patogeneza tih bolesti još je nejasna, a od mogućih mehanizama opisani su pojačano lučenje IL-1b i sniženo lučenje IL-10 u CRMO, te povišeni udio Th17-limfocita u perifernoj krvi u SAPHO. Također se smatra da mutacije nekih gena mogu dovesti do bolesti ili povećati rizik za njen nastanak (Tablica 1).

U dijela bolesnika može se dokazati *Propionibacterium acnae* u biopsatima kostiju no točna uloga te bakterije još nije poznata. Upalna žarišta najčešće se nalaze u dijametafizama dugih kostiju, prednjeg dijela prsnog koša i kralješnice. Neki bolesnici (češće sa SAPHO) imaju i kožne te potkožne manifestacije bolesti koje uključuju akne tipa konglobata ili fulminans, palmoplantarnu psorijazu, supurativni hidradenitis i rjeđe gangrenoznu piodermu. Bolesnici se žale na bol u zahvaćenim kostima, često i noćnu.

Dijagnoza se postavlja na temelju još uvijek nevalidiranih kriterija (po Kahn ili Benhamou za SAPHO, odnosno Janssonu i sur. te bristolskim kriterijima za CRMO), a u kliničkoj praksi najčešće koristimo one opisane u Tablici 3 (5, 6).

Tablica 1.

Geni koji se povezuju sa sporadičnim autoinflamatornim bolestima (5)

Bolest	Mogući uzročni geni	Rizični geni
PFAPA	SPAG7	NLRP, MEFV
Kronični nebakterijski osteomijelitis (CRMO, SAPHO)	LPIN2, IL1RN, RAG1, Pstpip2	Regija kromosoma chr18 q21.3-18 q22
Behçetova bolest	Regije kromosoma chr12p12 - chr12p13, chr12p12 - chr12p13 ili chr6p22 - chr6p24, NEMO, TNFAIP3, TNFRSF9	HLA-B, HLA-A, IL10, IL23R, CCR1, STAT4, KLRC4, ERAP1, MEFV, TLR4, TNFAIP3, TRAF5, TRAF3IP2, FUT2
Sistemska artritis, Stillova bolest u odraslih, Sistemska juvenilni idiopatski artritis	LACC1	HLA-DRB1, Regija kromosoma chr1 p36.32

Kratice: PFAPA: od engl. periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome; CRMO: od engl. chronic recurrent multifocal osteomyelitis; SAPHO: od engl. synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome.

Tablica 2.
Kriteriji za PFAPA (4)

Kriteriji
1. Periodična vrućica tijekom minimalno šest mjeseci:
a. Dnevna vrućica minimalno 38,5°C (aksilarno) trajanja od 2-7 dana
b. Barem 5 recidiva vrućice s najvećim razmakom od 2 mjeseca između vrućica
2. Faringitis, adenitis vrata, aftozni stomatitis: barem jedan u svakoj epizodi i barem dva u većini epizoda vrućice
3. Isključenje ostalih uzroka periodične vrućice (klinički ili na osnovu laboratorijske obrade)
4. Isključenje infekcija, imunodeficijencije i cikličke neutropenije
5. Početak bolesti prije 6. godine života
6. Potpuni oporavak izmeđ epizoda vrućice
7. Normalan rast djeteta

Behçetova bolest

Behçetovu bolest obilježavaju ponavljajuće ulceracije i upala usne šupljine, genitalne regije, kože i gastrointestinalnog trakta te vaskulitis većih krvnih žila. Na kliničku prezentaciju bolesti značajno utječu spol, etničko podrijetlo i dob kod nastupa bolesti. Iako se bolest najčešće pojavljuje u mlađoj odrasloj dobi, od 4-26% bolesnika ima početak prije 16. godine života. Smatra se da nastanku bolesti doprinose brojni citokini, kemokini i signalne molekule prvenstveno nespecifične, ali i specifične imunosti (Tablica 2). Bolest i/ili njena pogoršanja mogu potaknuti i neki mikroorganizmi kao što su virus herpes simpleks, streptokoki, stafilokoki i ešerihije. Najvažnijim čimbenikom rizika još uvijek se smatra HLA-B51 (5).

Sistemske artritise

Sistemske juvenilne idiopatske artritise (sJIA) i Stillova bolest u odraslih su rijetke bolesti u kojima se razvija kronični artritis uz ponavljajuće vrućice, morbiliformni osip, generaliziranu limfadenopatiju, splenomegaliju, leukocitozu, anemiju, trombocitozu, povišene upalne biljege

(CRP, SE, protein S100), transaminaze i feritin. Iako je točan uzrok sistemskih artritisa nepoznat, nastanku bolesti doprinose različiti proupalni citokini (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-18 i drugi). U dijela bolesnika opisana je mutacija gena LAAC1 koji inhibira oksidaciju, a povezuje se i s upalnim bolestima crijeva te leprom.

U djece se dijagnoza sJIA postavlja prema kriterijima Međunarodne lige reumatoloških udruženja (engl. International League of Associations for Rheumatology, ILAR) koji uključuju artritis s intermitentnom vrućicom u trajanju od najmanje dva tjedna i barem jednim od pridruženih simptoma (mrljasti ili makulopapulozni osip, splenomegalija i/ili hepatomegalija, generalizirana limfadenopatija, serozitis). Isključni kriteriji za bolest su: 1) pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza za psorijazu u prvom koljenu; 2) pojava artritisa u dječaka nakon 6. godine života i pozitivan HLA-B27; 3) ankilozantni spondilitis, entezitisu pridružen artritis i sakroileitis s upalnim bolestima crijeva; 4) reaktivni (tzv. Reiterov) artritis, akutni prednji uveitis ili pozitivna obiteljska anamneza na te bolesti u prvom koljenu; 5) pozitivan reumatoidni faktor u najmanje dva mjere-

Tablica 3.

Kriteriji za sporadične autoinflamatorne bolesti kostiju (6)

SAPHO: modificirani po Kahnu (jedan kriterij)

Uključni kriteriji	Isključni kriteriji
Koštano-zglobne manifestacije s palmoplantarnom pustulozom i psorijazom vulgaris	Infekcijski osteitis
Koštano-zglobne manifestacije s teškim oblikom akni (acnae conglobate, acnae fulminans) palmoplantarnom pustulozom i psorijazom vulgaris	Tumori kostiju
Izolirana sterilna hiperostoza/osteitis u odraslih (izuzetak <i>Propionbacterium acnes</i>)	Neupalne kondenzacijske bolesti kostiju (npr. Pagetova bolest)
Kronični ponavljajući multifokalni osteomijelitis (djeca)	
Koštano-zglobne manifestacije uz upalnu bolest crijeva	

CRMO: po Janssonu i sur. (dva glavna kriterija ili jedan glavni kriterij i tri dopunska kriterija)

Glavni kriteriji	Dopunski kriteriji
Radiološki dokazana lezijakostiju (osteoliza ili skleroza)	Uredna krvna slika, dobro opće stanje
Multifokalne lezije otiju	Blago do umjereno povišeni CRP i SE
Palmoplantarna pustuloza ili psorijaza	Trajanje bolesti dulje od 6 mjeseci
Sterilna upala kostiju sa znakovima upale, fibroze i/ili skleroze	Hiperostoza
	Pojava drugih autoimunih bolesti osim palmoplantarne pustuloze ili psorijaze
	Član obitelji s nebakterijskim osteitisom, autoimunom ili autoinflamatornom bolesti

nja s razmakom od tri mjeseca. Bolesnici sa sistemskim artritisima imaju i povišeni rizik razvoja po život opasnog sindroma citokinske oluje koji zovemo još i sindromom aktivacije makrofaga. Na njega treba posumnjati u svih bolesnika s dokazanim ili mogućim sJIA koji su febrilni te imaju feritin >684 ng/mL i još barem dva od četiri navedena laboratorijska kriterija: trombociti $<181 \times 10^9/L$, aspartat transaminaza >48 U/L, trigliceridi $>1,8$ mmol/L i fibrinogen $<3,6$ g/L (7).

Osim opisanih sporadičnih AIB, istraživanja patogeneze i drugih bolesti poput gihta, ateroskleroze, spondiloartropatija i šećerne bolesti tipa 2 dovela su uključivanja i ovih bolesti u autoinflamatorne.

Tako npr. kristalići urata u gihtu dovode do aktivacije nespecifične imunosti preko inflamasa i Toll-u sličnih receptora te pojačanog lučenja IL-1b (5).

NASLJEDNE (MONOGENSKE) AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

Fenotipska raznolikost monogenских autoinflamatornih bolesti

Do nas je opisano više od 30 bolesti koje ubrajamo u ovu skupinu (Tablica 4) (8). Njihova klasifikacija predmetom je intenzivne rasprave budući je klinička prezentacija raznolika, a samo djelomično su nam poznati patomehanizmi nastanka i pogoršanja (Slika 1). Slijedom toga posto-

Tablica 4.
Monogenske autoinflamatorne bolesi (8)

Bolest	Gen(i)	Protein	Nasljeđivanje	Vrsta mutacije	Put	Citokin	Zahvaćeni organi
Nedostatak ADAM17	ADAM17	ADAM17	AR	LOF	Nije poznato	Nije poznato	Koža, gastrointestinalni sustav
AGS1	TREX1	TREX1	AR ili AD	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS2	RNASEH2B	RNASEH2B	AR	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS3	RNASEH2C	RNASEH2C	AR	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS4	RNASEH2A	RNASEH2A	AR	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS5	SAMHD1	SAMHD1	AR	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS6	ADAR1	ADAR1	AR	LOF	IFN	T11FN	SŽS
AGS7	IFIH1	MDA5	AD	GOF	IFN	T11FN	SŽS
AIADK	NLRP1	NLRP1	AD	GOF	Inflamasom	IL-18 ?IL-1β	brojni
AIFEC	NLRC4	NLRC4	AD	GOF	Inflamasom	IL-18	brojni
AILJK	COPA	COPA	AD	Dominantno negativna	?NF-κB ?IFN		brojni uključujući pluća i bubrež
APLAID	PLCG2	PLCγ2	AD	GOF	Nije poznato (Inflamasom?, NF-κB?)	Nije poznato IL-1β?	brojni
Sindrom Blau	NOD2	NOD2	AD	GOF	NF-κB	Brojni, TNFα	brojni
CAPS	NLRP3	NLRP3	AD	GOF	Inflamasom	IL-1β	brojni
Kerubizam	SH3BP2	SH3BP2	AD	GOF? dominantno negativan?	NF-κB? NFATc1?	TNF-α	kosti
DADA2	CECR1	ADA2	AR	LOF	Nije poznato	T11FN? TNFα?	Brojni uključujući i vaskularni
DIRA	IL1RN	IL-1Ra	AR	LOF	IL-1β	brojni	Brojni(kosti)
DITRA	IL36RN	IL-36Ra	AR	LOF	?	IL-36	Koža
EOIBD	IL10, IL10RA, IL10RB	IL10, IL10RA, IL10RB	AR	LOF	?	IL-10	gastrointestinalni
FCAS2	NLRP12	NLRP12	AD	LOF	NF-κB ? Inflamasom	TNFα, IL-6, IL-1β	Koža, ostali
FMF	MEFV	Pirin	AR>>AD	GOF	Inflamasom	IL-1β	brojni
sindrom H	SLC29A3	SLC29A3	AR	LOF	Nije poznato	Nije poznato	brojni
HA20	TNFAIP3	A20	AR	LOF	NF-κB Inflamasom		brojni
HIDS	MVK	MVK	AR	LOF	Inflamasom	IL-1β	brojni
Nedostatak HOIL1	RBCK1	HOIL1	AR	LOF	NF-κB	brojni	brojni

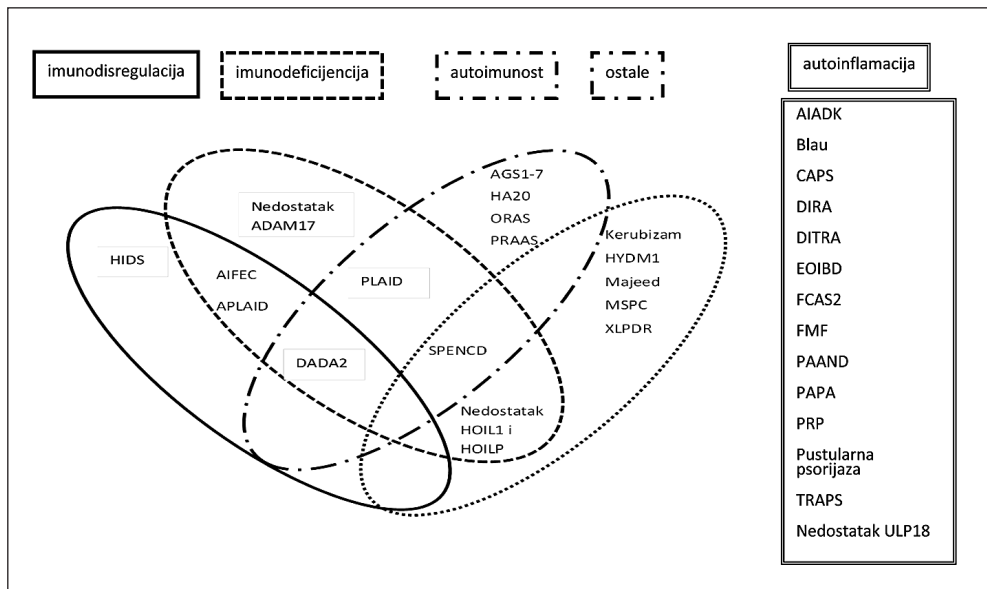
Tablica 4. - nastavak

Nedostatak HOIP	RNF31	HOIP	AR	LOF	NF-κB	brojni	brojni
HYDM1	NLRP7	NLRP7	AR	Nije poznato	Inflamasom? NF-κB?	Nije poznato	Posteljica
Sindrom Majeed	LPIN2	Lipin 2	AR	LOF	Inflamasom	IL-1β	Kost, koža, brojni
MSPC	NLRP1	NLRP1	AD	GOF	Inflamasom	IL-1β	koža
ORAS	OTULIN	Otulin	AR	LOF	NF-κB	TNF	brojni
PAAND	MEFV	Pirin	AD	GOF	Inflamasom	Brojni?	Koža, brojni
Sindrom PAPA	PSTPIP1	PSTPIP1	AD	Nije poznato	Inflamasom	IL-1β?	Koža, zglobovi, brojni
PLAID	PLCG2	PLCγ2	AD	GOF	Nije poznato	Nije poznato	Brojni
PRAAS	PSMB8, PSMB9, PSMB4, PSMA3, POMP	PSMB8, PSMB9, PSMB4, PSMA3, POMP	AR	LOF	NF-κB? IFN?	TI1FN	brojni
PRP	CARD14	CARD14	AD	GOF	NF-κB		koža
Pustularna psorijaza	API3	API3	AR	LOF	NF-κB?	IL36 IL-1	koža
SAVI	TMEM173	STING	AD	GOF	IFN	TI1FN	Brojni, uključujući pluća i krvne žile
Spondilo- enhondro- displazija	ACP5	ACP5	AR	LOF	IFN	TI1FN	brojni
TRAPS	TNFRS1A	TNFR1	AD	Nije poznato	NF-κB	IL-1β?	brojni
Nedostatak USP18	USP18	USP18	AR	LOF	IFN	TI1FN	SŽS, jetra
XLPDR	POLA1	POLA1	XLR	LOF	IFN > NF-κB	TI1FN	brojni

Kratice: AD, autosomno dominantan; AGS, sindrom Aicardi-Goutieres; AIADK, od engl. autoinflammation with arthritis and dyskeratosis; AIFEC, od engl. autoinflammation with infantile enterocolitis; AILJK, od engl. autoimmune interstitial lung, joint and kidney disease; APLAID, od engl. autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation; AR- autosomno recesivan; CAPS, od engl. cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome; DADA2, od engl. deficiency of adenosine deaminase 2; DIRA, od engl. deficiency of IL-1 receptor antagonist; DITRA, od engl. deficiency of interleukin thirty-six-receptor antagonist; EOIBD, od engl. early onset inflammatory bowel disease; FCAS2, od engl. familial cold autoinflammatory syndrome 2; FMF, od engl. familial Mediterranean fever; GOF, od engl. gain of function (mutacije sticanja funkcije); HA20, od engl. HIDS, hyper IgD syndrome; HOIL1, od engl. heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1; HYDM1, hydatidiform molar pregnancy; LOF, od engl. loss of function (mutacije gubitka funkcije); MSPC, od engl. multiple self-healing palmoplantar carcinoma; ORAS, od engl. otulin-related autoinflammatory syndrome; PAAND, od engl. pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis; PAPA, od engl. pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; PLAID, od engl. PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation; PRAAS, od engl. proteasome-associated autoinflammatory syndromes; PRP, od engl. pityriasis rubra pilaris; SAVI, od engl. STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SPENCD, spondyloenchondrodysplasia; TRAPS, od engl. tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome; TI1FN, tip 1 IFN; XLPDR, od engl. X-linked pigmentary disorder, reticulate

jeće baze monogeniskih AIB od kojih su najvažnije one Međunarodnog udruženja imunoloških društava (International Union of Immunological Societies, IUIS) i Infervers, baze opisanih mutacija međunarodnog društva za sistemske autoinflamatorne

bolesti (International Society for Systemic Autoinflammatory Diseases (ISSAID) nisu ujednačene. U bazi Infervers objavljeno je više od 800 različitih varijanti DNA koje su se povezale sa sistemskim AIB (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>). U na-



Kratice: AIADK, od engl. autoinflammation with arthritis and dyskeratosis; AID, od engl. autoinflammatory disorder; AIFEC, od engl. autoinflammation with infantile enterocolitis; AILJK, od engl. autoimmune interstitial lung, joint and kidney disease; APLAID, od engl. autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation; CAPS, od engl. cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome; DADA2, od engl. deficiency of adenosine deaminase 2; DIRA, od engl. deficiency of IL-1 receptor antagonist; DITRA, od engl. deficiency of interleukin thirty-six-receptor antagonist; EOIBD, od engl. early onset inflammatory bowel disease; FCAS2, od engl. familial cold autoinflammatory syndrome 2; FMF, od engl. familial Mediterranean fever; HA20, od engl. HIDS, hyper IgD syndrome; HOIL1, od engl. heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1; HYDM1, hydatidiform molar pregnancy; LOF, od engl. loss of function (mutacije gubitka funkcije); MSPC, od engl. multiple self-healing palmoplantar carcinoma; ORAS, od engl. otulin-related autoinflammatory syndrome; PAAND, od engl. pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis; PAPA, od engl. pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; PLAID, od engl. PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation; PRAAS, od engl. proteasome-associated autoinflammatory syndromes; PRP, od engl. pityriasis rubra pilaris; SAVI, od engl. STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SPENCD, spondyloenchondrodysplasia; TRAPS, od engl. tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome; T1IFN, tip 1 IFN; XLPDR, od engl. X-linked pigmentary disorder, reticulate.

Slika 1.

Fenotipska raznolikost monogenih autoinflamatornih bolesti (8)

stavku su opisane glavne podvrste AIB prema patomehanizmu njihovog nastanka ili specifičnom obilježju bolesti.

Inflamasomopatije

Otkriće mehanizma kojim se aktivira enzim kaspaza 1 potreban za cijepanje proteina važnih za reguliranje stanične smrti i upale omogućilo je naše prve spoznaje o patogenezi podvrste AIB kojih nazivamo inflammasomopatijama. Naime, od ranije je bilo poznato da je kaspaza 1 potrebna za cijepanje prekursora interleukina IL-1b i IL-18 čime nastaju njihovi

aktivni oblici potrebni za početak i pojačanje upale. Martinon i sur. te Srinivasula i sur. 2002. godine opisali su strukturu i funkciju inflammasoma u citoplazmi stanica kao multiproteinskog kompleksa kojeg čine senzori, adaptor i prokaspaza-1. Upravo je lokalizacija (u citoplazmi) i sposobnost aktivacije kaspaze (1 i 11) specifično obilježje senzora za PAMP i DAMP. Tim otkrićem inflammasoni su prepoznati kao ključna sastavnica nespecifične imunosti koji istovremeno reguliraju nastajanje upale i prepoznavanje unutarstaničnih mikroorganizama. Prema sensorima koje sadržavaju inflammasomi dijelimo ih u dvi-

je podvrste: 1) molekule NOD-u (engl. nucleotide-binding and oligomerization domain) slične receptorske obitelji (NLR, od engl. NOD-like receptor I) koje sadrže senzore NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP12 i NLRP14; 2) AIM2. Većina inflammasoma ima i adaptorsku molekulu ASC (eng. apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruiting domain, CARD) koja omogućuje nastajanje još kompleksnijih struktura i njihov ustroj u obliku uzvojnice ili niti.

Novonastali inflammasom (senzor sa ili bez adaptora) veže molekule prokaspaze-1 koja se autolitički cijepa te nastaju njeni aktivni oblici p10 i p20 koji omogućuju nastanak IL-1b i IL-18. IL-1b je ključni citokin proupalnih reakcija kojeg luče aktivirani makrofazi. Taj citokin privlači brojne stanice nespecifične i specifične imunosti na mjesto upale, povećava lučenje drugih citokina (npr. IL-6 koji je odgovoran za lučenje proteina akutne faze u jetri), djeluje kao pirogen i pojačava bol putem ciklooksigenaze 2 u SŽS. IL-18 povećava lučenje IFN-g i dušičnog oksida, ekspresiju adhezivnih molekula te zajedno s IL-12 i aktivaciju Th1-limfocita i NK-stanica. Djelovanje IL-18 kontrolira njegov vezujući protein, tzv. IL-18BP (od engl. binding protein). Kaspaza 1 cijepa gasdermin D koji stvara pore na staničnoj membrani te posljedično nastaje posebna vrsta stanične smrti koju zovemo piroptoza čiji je cilj eliminacija inficirane ili oštećene stanice (9).

U inflammasomopatije ubrajamo obiteljsku sredozemnu vrućicu (engl. Familial Mediterranean Fever, FMF), s pirinom povezanu autoinflamatornu bolest s neutrofilnom dermatozom (engl. pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, PAAND), sindrom hiper-IgD, kripopirinopatije, sindrom piogenog artritisa, piodermne gangrenozum i akni, bolesti povezane s mutacijom u NLRC4 (MAS i sindrom enterokolitisa i samoupale), sindrom periodičke vrućice obilježen mutacijom u

NLRP12 i sindrom s artritismom i diskleratozom zbog mutacije u NLRP1.

Obiteljska sredozemna vrućica (FMF) najčešća je nasljedna AIB koja je ime dobila zbog veće incidencije u etničkim skupinama koje žive u zemljama Sredozemnog mora, osobito Armenaca, Arapa, Turka, Grka i Talijana. Bolest nastaje zbog mutacija u genu MEFV za protein pirin koji je dio kompleksa inflammasoma, a njegove mutacije dovode do pojačanja aktivacije kaspaze 1 i lučenja IL-1 β . FMF počinje u pravilu od školske dobi, najčešće se manifestira vrućicom trajanja do tri dana, a od ostalih tegoba mogu se javiti erizipelo-sličan osip nad skočnim zglobovima (rjeđe druge vrste osipa npr. purpura, nodozni eritem), pleuritis, perikarditis, peritonitis i splenomegalija. Bolest obilježava aktivna upala i između perioda vrućice vidljiva i iz povišenih biljega upale (SE, CRP i SAA) dok se leukocitoza i povišeni fibrinogen vide tijekom vrućice. FMF se dijagnostički kriterijima (potrebna barem dva) od kojih su najveću osjetljivost u djece pokazali oni Yalçınkaya i sur.:

- vrućica (aksilarna) $>38^{\circ}\text{C}$, ≥ 3 puta i trajanja 6-72 sata;
- bol u prsima (≥ 3 puta i trajanja 6-72 sata);
- bol u prsima (≥ 3 puta i trajanja 6-72 sata);
- oligoartritis (≥ 3 puta i trajanja 6-72 sata);
- pozitivna obiteljska anamneza za FMF.

Ova inflammasomopatija ima visoki rizik za nastanak amiloidoze procijenjen na više od 50% pa se nastoje donijeti i skorovi težine bolesti koji bi pomogli u procjeni rizika za bolesnika (10).

Još jedna inflammasomopatija osim FMF nastaje zbog mutacija u istom genu, MEFV - tzv. s pirinom povezana autoinfla-

matorna bolest s neutrofilnom dermatozom (engl. pyrin associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, PAAND), ali je klinička slika teža i različita od FMF. U bolesnika s PAAND koji se nasljeđuje autosomno dominantno ključna manifestacija, osim vrućice trajanja dužeg od onog poznatog za FMF, artralgiya, miozitisa i mijalgija, jest teški oblik neutrofilne upale kože (najčešće akne i pioderma gangrenozum). Mutacije koje dovode do PAAND nalaze se izvan regija u kojima su opisane mutacije za FMF i za posljedicu imaju zamjene aminokiselina unutar tzv. 14-3-3 regije pirina koja kontrolira njegovu aktivaciju (opisane zamjene S242R i E244K). U bolesnika spontano nastaju inflammasomi i njihove kompleksne strukture u kojima sudjeluje adaptor ASC te neutrofili luče puno IL-1 β i umiru piroptozom (9).

Sindrom hiper-IgD (engl. hyper IgD syndrome, HIDS) nastaje zbog mutacija gena za mevalonsku kinazu (MVK) koje smanjuju funkciju tog enzima uključenog u biosintezu kolesterola i nesterolnih izoprenoida (9, 11). Točan mehanizam nastanka bolesti nije poznat iako se povezuje s poremećajem postranslacijskih modifikacija proteina tzv. prenilacijom. Mutacije u kojima izostaje u potpunosti aktivnost enzima (tzv. nul-mutacije) uzrok su teške metaboličke bolesti, mevalonske acidurije u kojoj oboljeli nemaju vrućice. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno i najčešće se vidi u stanovnika sjeverne Europe. Kod tipične prezentacije HIDS se počinje manifestirati već u prvoj godini života (>90%) s vrućicom trajanja 3-7 dana koja se ponavlja u razmacima od 2-12 tjedana, te je praćena jakim bolovima u trbuhu, povraćanjem i trajnim ili ponavljajućim proljevom. Cijepljenje i infekcije mogu dovesti do manifestacije bolesti. Djeca mogu imati i makulopapulozni osip, artralgiye/artritis velikih zglobova, afte, limfadenopatiju vrata, dok su splenomegalija i tegobe od strane drugih organskih sustava rijetke ili ih i nema (npr. bolovi u prsima). Klinička slika HIDS slič

sindromu PFAPA, pa je razlikovanje ove dvije bolesti osobito u manje djece otežano budući oko 83% bolesnika s HIDS ispunjava kriterije za PFAPA (12). U nalazima se tijekom vrućice nađu leukocitoza s neutrofilijom, povišeni SE, CRP i SAA te u oko 80% povišeni IgD (>100 IU/l) i IgA, te mevalonska acidurija. Povišeni IgD ne može se smatrati specifičnim biljekom za HIDS jer je poznato da i neke druge autoinflamatorne bolesti mogu imati povišeni IgD. Za razliku od FMF, rizik za amiloidozu u HIDS je manji (od 5-10%). Iako 87% bolesnika nema tegoba između napada bolesti, ostali imaju trajno aktivnu bolest sa ili bez dodatnih pogoršanja.

Kriopirinopatije (engl. cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) uključuju tri klinički prepoznatljiva sindroma koji svi nastaju zbog autosomno dominantnih mutacija istoga gena CIAS1 (cold autoinflammatory syndrome 1) koji kodira protein kriopirin, ključnu molekulu inflammasoma NLRP3 koja aktivira kaspazu 1 čime iz pro-IL1 β nastaje aktivni oblik tog citokina (9). U kriopirinopatije ubrajamo: 1) obiteljski autoinflamatorni sindrom vezana uz hladnoću (Familial Cold Autoinflammatory syndrome, FCAS); 2) sindrom Muckle-Wells (MWS); 3) neonatalni, multisistemski upalni sindrom/kronični neurokutani i artikularni sindrom dojenčeta (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease / Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, NOMID/CINCA). Pogrešne (tzv. missense) mutacije CIAS1 nasljeđuju se autosomno dominantno, no za NOMID/CINCA i MS prvenstveno se radi o spontano nastalim mutacijama. Opisano je više od 100 mutacija CIAS1. U svih kriopirinopatija mutacija CIAS1 dovodi do nestabilnih konformacijski izmijenjenih varijanti kriopirina koje su podložne samoaktivaciji. Sve podvrste CAPS imaju vrućicu i urtikariju sličan osip, a razlikuju se po zahvaćenosti organa, pokretača bolesti, vremenu nastupa i komplikacijama (poput sekundarne amiloidoze). Najtežu

kliničku sliku ima NOMID/CINCA koji se manifestira već od novorođenačke ili rane dojenačke dobi. Obično se prvo manifestira trajno prisutnom migrirajućom urtikarijom bez svrbeža (u bioptatu dominiraju neutrofili) koja se pojačava u pogoršanjima bolesti praćenih dugotrajnom vrućicom, generaliziranom limfadenopatijom, artralijama, aseptičnim meningitisom s predominacijom polimorfonukleara, edemom papile očnog živca i senzorneuralnim gubitkom sluha zbog kompresije na očni odnosno slušni živac. Ta djeca često imaju i prominentno čelo, a s progresijom bolesti i makrokraniju, usporeno zatvaranje prednje fontanele, uveitis, sedlasti nos, ubrzan rast hrskavice na epifizama s deformitetom zglobova (osobito koljena), nizak rast, te kratke ruke i prste. U laboratorijskim nalazima imaju kontinuirano leukocitozu s neutrofilijom, anemiju i povišene upalne biljege (CRP, SE, SAA). Slikovne pretrage mozga pokazati će, osim nalaza suspektog na meningitis, i kalcifikate sa ili bez atrofije. U oko 30-50% djece s kliničkom dijagnozom NOMID/CINCA ne može se dokazati mutacija te se pretpostavlja da oni imaju somatski mozaicizam. Najblaži oblik bolesti, FCAS, obilježava početak od dojenačke dobi, uz vrućicu obično kratkog trajanja (12-24 sati, rijetko duže) često 1-3 sata nakon izlaganja hladnoći, uz koju se javlja urtikarija, artralija i konjunktivitis, a tegobe od drugih organskih sustava su rijetke. U MWS trajanje vrućice obično je duže (prosječno 2-3 dana), a uz tegobe opisane za FCAS, bolesnici mogu imati različiti stupanj zahvaćenosti ostalih organskih sustava (npr. bolove u trbuhu) uključujući i gubitak sluha u većine bolesnika. Bolesnici s MWS i FCAS imaju osipe i bez temperature no on se pojačava kod relapsa bolesti. Rizik za nastanak amiloidoze najveći je u NOMID/CINCA, te u MWS (oko 25%) (9, 13).

Periodička vrućica vezana uz TNF-receptor (TRAPS, od engl. tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome) često se ubraja u inflamomasopatije

jer je kao ostale opisane tipične inflamomasopatije obilježena vrućicom koja je, međutim, najčešće značajno duljeg trajanja (>6 dana do 3 tjedna) nego u ostalim AIB ove skupine. Nastaje zbog heterozigotnih mutacija u genu za receptor superobitelji 1A faktora tumorske nekroze (TNFRSF1A) koji kodira tip 1 receptora za TNF i nasljeđuje se autosomno dominantno. Vanstanični dio receptora nakon odlamanja s površine stanice veže TNF i smanjuje količinu aktivnog citokina u međustaničnoj tekućini. Patogenetski mehanizam u ovoj AIB nije poznat no najvjerojatnije nije ovisan o inflamomima (Tablica 4). Bolesnici s TRAPS uz ponavljajuće vrućice mogu imati migratorni osip, konjunktivitis, periorbitalni edem, limfadenopatiju, bolove u trbuhu, mijalgiju, artraliju i serozitis. Slično drugim inflamomasopatijama, imaju povišene upalne biljege i leukocitozu s neutrofilijom, koje u nekih perzistiraju i između perioda vrućice. Oni bolesnici koji imaju kronično povišeni SAA (>10 mg/L) smatraju se rizičnima za razvoj amiloidoze u odrasloj dobi (13).

Sindrom periodičke vrućice obilježen mutacijom u NLRP12 uzrokuje tzv. FCAS2 (od eng. familial cold inflammatory syndrome 2) još uvijek slabo poznatim mehanizmom. Najčešći okidač bolesti je izlaganje hladnoći nakon kojeg djeca već od dojenačke dobi imaju urtikarijalni osip, vrućicu trajanja 1-3 dana ili duže, bolove u mišićima i trbuhu te glavobolju. Među recentno opisanim inflamomasopatijama je i AIB povezana s mutacijom sticanja funkcije (tzv. gain of function) NLRC4 koja uzrokuje sindrom aktivacije makrofaga i enterokolitis u ranoj dobi, te sindrom s artritisom i diskeratozom zbog mutacije u NLRP1 (9).

Interferonopatije

Nasljedne interferonopatije tip 1 grupa su heterogenih AIB obilježenih trajnom aktivacijom signalnih molekula za tip 1 interferona, IFN- α i IFN- β . Tu obitelj

interferona čini 13 podtipova IFN- α , jedan IFN- β , te ostali interferoni (IFN- ω , - ϵ , - δ i - κ). IFN- α i - β luče različite stanice potaknute prepoznavanjem nukleinskih kiselina. Vezanjem za svoje receptore, ti interferoni aktiviraju određene kinaze Janus (JAK) i proteine koji posreduju u aktivaciji i prijenosu signala (tzv. STAT, od engl. signal transducers and activators of the transcription), čime se započinje prepisivanje brojnih interferonom stimuliranih gena koji uključuju citokine, kemokine, proteine koji kontroliraju apoptozu i molekule važne za metabolizam stanica (14).

U interferonopatije ubrajamo više od 10 različitih bolesti (Tablica 4) koje možemo podijeliti prema patogenezi u barem četiri podvrste prema opisanim genskim mutacijama i njihovim posljedicama: 1) povezane sa senzorima nukleinskih kiselina; 2) potaknute genima koji kontroliraju prisustvo nukleinskih kiselina u citosolu; 3) povezane s poremećajem prijenosa signala interferonskim putem; 4) interferonopatije u kojima je mehanizam poremećaja lučenja interferona tipa I i prijenosa signala još uvijek nepoznat. Za razliku od inflamasiomopatija, bolesnici s interferonopatijama najčešće imaju umjereno povišeni CRP i limfopeniju te leukopeniju u pogoršanjima bolesti.

Mutacije gena IFIH1 koji kodira senzor molekula RNK, MDA5 (od engl. melanoma differentiation associated protein 5), dovode do njegove pojačane aktivnosti i lučenja tipa 1 interferona. Primjer takve bolesti je *sindrom Singleton-Merten* koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Bolesnici imaju zahvaćene brojne organske sustave od kojih su najčešći progresivna kalcifikacija velikih krvnih žila, anomalije zubiju i kostiju, osteoporoza, a rjeđe hipotonija, psorijaza i glaukom.

U interferonopatije obilježene poremećajem kontrole prisustva nukleinskih kiselina u citosolu ubrajamo *sindrom Ai-*

cardi-Goutieres koji nastaje zbog mutacija u sedam različitih gena (Tablica 4). Taj se sindrom manifestira ranom encefalopatijom, povremenim epizodama febriliteta bez dokazane infekcije, mikrocefalijom, limfocitozom u likvoru, a u dijela bolesnika i promjenama poput ozeblina na prstima ruku i nogu te uškama. Neuroradiološkom obradom nađu se kalcifikati bazalnih ganglija, izmijenjena bijela tvar u frontalnim i temporalnim regijama mozga, te atrofija mozga.

Za razliku od ranije opisanih interferonopatija u kojima mutacije gena dovode do pojačanog lučenja interferona tipa 1, mutacije gena koji kodiraju molekule koje koče lučenje tih interferona dovode do bolesti obilježenih poremećajem prijenosa signala. Za sada su opisane mutacije u genu USP18 koji fiziološki inhibira vezanje JAK za interferonski receptor. U bolesnika se razviju tegobe koje sliče sindromu TORCH i obilježava ih intrakranijalno krvarenje, kalcifikacije i malformacija mozga poremećaj funkcije jetre i često smrtni ishod.

STING-udružena vaskulopatija s početkom u djetinjstvu (engl. STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI) uzrokuju heterozigotne (dominantne) mutacije gena TMEM173/STING, signalne molekule važne za aktivaciju interferonskih gena. Uz umjereno povišenu tjelesnu temperaturu bolesnici od rane dobi razviju kožne promjene lica, nosa, uški, prstiju šaka i stopala (teleangiektazije, livedo reticularis, sindrom Raynaud, ulkuse) zbog vaskulopatije s posljedičnom ishemijom i/ili amputacijom. Vaskulopatija plućnih žila dovodi do intersticijske bolesti pluća te s vremenom i do plućne fibroze, a zahvaćanje mišića do njihove upale. Za razliku od drugih interferonopatija u SAVI se ne opisuje zahvaćanje mozga. Patohistološki nalaz pokazuje upalu krvnih žila u kojoj dominiraju neutrofili i leukocitoklazija te rijetko i nakupljanje imunokompleksa.

U interferonopatije u kojima je patomehanizam poremećaja lučenja interferona tipa I i prijenosa signala još uvijek nepoznat ubrajamo grupu bolesti obilježenih poremećajem funkcije proteasoma (proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS) kojima je zajedničko obilježje poremećaj razgradnje oštećenih proteina poliubikvitinacijom. Primjer takve interferonopatije je sindrom CANDLE (engl. Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature) koji obilježavaju tegobe od rane životne dobi (vrućica, lipodistrofija prvo na licu i oko zglobova, anularni eritem, kontraktura zglobova, hepatomegalija, limfadenopatija) i u nalazima povišeni biljezi upale te hipertrigliceridemija (13, 14).

Relopatije

U relopatije ubrajamo AIB obilježene posljedicama mutacija gena povezanih s prijenosom signala putem važne molekule NF- κ B. Ta se molekula aktivira klasičnim i alternativnim putem. Klasični put aktivacije pokreću proupalni citokini (TNF, IL-1b) i PAMP preko LUBAC (od engl. linear ubiquitin chain assembly complex) kojeg čine podjedinice HOIL-1L, SHARPIN i HOIP. LUBAC pokreće prijenos signala kojim nastaju podjedinice NF- κ B p65 i p50. Te podjedinice ulaze u jezgru, vežu za određena mjesta u DNK i aktiviraju brojne proupalne i antiapoptotičke gene. Funkciju LUBAC-a kontroliraju enzimi OTULIN i A20. Alternativni put aktivacije NF- κ B aktiviraju članovi obitelji TNF-receptora (npr. CD40L, BAFF i brojni drugi) (15).

Od relopatija povezanih s klasičnim putem aktivacije opisane su četiri AIB (otulipenija, A20 haploinsuficijencija, nedostatak HOIL i HOIP) (Tablica 4). Te bolesti manifestiraju se od rane dobi s vrućicom, povišenim upalnim biljezima i nenapredovanjem. Bolesnici s otulipenijom imaju i neutrofilni dermatitis i/ili panikulitis, a

oni s haploinsuficijencijom A20 i ulkuse sluznica slične Behcteovoj bolesti, poliartritis i uveitis. Djeca s nedostatkom HOIL i HOIP uz samoupalnu bolest manifestiraju i težu imunodeficijenciju obilježenu sklonosti bakterijskim i virusnim infekcijama, te amilopektinozu u mišićima, limfadenopatiju i hepatosplenomegaliju (16).

Autoinflamatorne bolesti s primarnim imunodeficijencijama

Premda se zapravo gotovo sve monogenske AIB mogu smatrati i primarnim imunodeficijencijama, uz već opisane relopatije (nedostatak HOIL i HOIP), u ovu skupinu još se ubrajaju i PLAID (od engl. PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation), APLAID (od engl. autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation) i DADA2 (od engl. deficiency of adenosine deaminase 2).

PLAID nastaje zbog mutacija u genu PLCG2 i nasljeđuje se autosomno dominantno te manifestira u prvih 6 mjeseci života. Uz brzi nastup tegoba nakon izlaganja hladnoći u vidu pojave urtika povremeno praćenih i angioedemom, bolesnici imaju česte infekcije dišnih putova, a neki i astmu. U nalazima se nađu hipogamaglobulinemija (IgM, IgG, IgA) i povišeni IgE, sniženi ukupni limfociti B, memorijski IgG+ i IgA+ limfociti B te NK-stanice. Febriliteti su prvenstveno povezani s infekcijama. PLAID obilježava i pozitivan ANA test u više od 60% opisanih bolesnika.

Iako i APLAID nastaje zbog mutacija u istom genu PLCG2, bolesnici ne razviju tegobe nakon izlaganja hladnoći niti imaju pozitivan ANA. Od kožnih manifestacija najčešći je vezikopustularni osip, a uz njega bolesnici imaju i sklonost respiracijskim infekcijama, gastrointestinalne tegobe (bolove, enterokolitis, krv u stolici) te artralgijske. Od imunoloških poremećaja

opisani su sniženi IgM i IgA, sniženi memorijski limfociti B i nespecifične limfoidne stanice.

Nedostatak adenoazin deaminaze 2 (DADA2) kao glavni simptom ima vaskulitis pa se često i ubraja među tzv. monogeneske vaskulitise. Nasljeđuje se, za razliku od ostalih AIB povezanih s primarnim imunodeficiencijama, autosomno recesivno i nastaje zbog mutacija u genu CECR1. Bolesnici imaju vrućice, kožne promjene kao što je nodozni poliarteritis, livedo reticularis, visoki rizik za nastanak ponavljajućih ishemijskih inzulta mozga, ishemije prstiju uz nekrotične ulceracije kože, perifernu neuropatiju i mialgije. U laboratorijskim nalazima tijekom pogoršanja nađu se povišeni CRP i SE te citopenija prvenstveno monocita (17).

Piogene monogeneske autoinflamatorne bolesti

Ova skupina AIB obilježena je nastankom sterilnih piogenih apscesa kože, zglobova i kostiju (18). U nju ubrajamo sindrom piogenog artritisa, pioderme gangrenozum i akni (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PAPA), sindrom Majeed, nedostatak antagonista receptora za IL-1 (DIRA, od engl. deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist, IL-1RA) i nedostatak antagonista receptora za IL-36 (DITRA, od engl. deficiency of interleukin-36-receptor antagonist, IL-36RN).

Sindrom piogenog artritisa, pioderme gangrenozum i akni (engl. pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, PAPA) nasljeđuje se autosomno dominantno i manifestira se početkom u ranom djetinjstvu (od 1.-10. godine) prvo s ponavljajućim erozivnim artritisom, a u adolescenciji upalom kože (cistične akne, pioderme gangrenozum). Nastaje zbog mutacija u genu za PSTPIP1, proteina koji se veže za prolin-serin-treonin fosfatazu. Vrućica se obično pojavljuje uz artritis i može biti ra-

zličito trajanja, a pogoršanja bolesti može potaknuti i najmanja ozljeda pa tako i davanje injekcija. U bolesnika će tijekom pogoršanja biti povećani CRP, SE i leukociti, u sinovijskoj tekućini purulentnog izgleda dominiraju neutrofili no njena mikrobiološka analiza je negativna.

Bolesnici sa *sindromom Majeed* imaju mutacije u genu LPIN2 i vrućice trajanja nekoliko dana praćenih jakim muskuloskeletnim bolovima, kronični ponavljajući multifokalni osteomijelitis, prirođenu diseritropoetsku anemiju i upalu kože s infiltracijom neutrofila. Nedostatak IL-1RA uzrokuje DIRA, tešku AIB koja počinje, slično NOMID/CINCA, već od novorođenačke dobi, obilježena je kontinuiranom upalom i u odsutnosti vrućice, pustularnim osipom (biopsija pokazuje infiltraciju neutrofila osobito oko folikula dlake), oteklinom zglobova, bolovima u kostima i periostitisom.

DITRA nastaje zbog nedostatka IL-36RN i nasljeđuje se, kao i DIRA, autosomno recesivno. IL-36RN ključan je za kontrolu aktivacije NF- κ B posredovane IL-36. Bolesnici razviju generaliziranu pustuloznu psorijazu praćenu vrućicama obično tijekom djetinjstva. U laboratorijskim nalazima tijekom pogoršanja nađu se povišena SE i CRP, neutrofilija te sniženi albumin, kalcij i cink.

Sindrom Blau: granulomatozna monogeneska autoinflamatorna bolest

Ova rijetki sindrom obilježava nastajanje granuloma. Bolest se manifestira pojavom osipa (obično prvo po licu kasnije i trupu) u dojenačkoj dobi, uz vrućice, potom poliartrikularnim granulomatoznim artritisom (tzv. boogy arthritis) i panuveitisom, te često i hepatosplenomegalijom i limfadenopatijom. Sindrom Blau nastaje zbog mutacija u NOD2 koje se nasljeđuju autosomno dominantno. U laboratorijskim nalazima nađu se povišena CRP, SE

i acetilkolinesteraza, anemija, leukopenija, eozinofilija, hipergamaglobulinemija, patološki nalaz urina (piurija, proteinurija, hematurija) i poremećaj funkcije jetre. Patohistološki se u koži nađu nekazeozni granulomi koji podsjećaju na sarkoidozu (19).

Nediferencirane autoinflamatorne bolesti

Lista opisanih AIB navedenih u ovom preglednom radu zasigurno nije konačna te je za očekivati da će se otkrivati nove bolesti, te također u ovu skupinu klasificirati i od ranije poznate bolesti u kojih se otkrije mehanizam nastanka tipičan za samoupalu. Većina takvih bolesti za sada se označava nediferenciranim, te očekujemo da će unapređenjem klasifikacije registara bolesnika i njihov uzrok biti poznat u skorijoj budućnosti.

Kliničko prepoznavanje da je reakcija samoupalna

Mogućnost pravilnog prepoznavanja imunoreakcije kao samoupalne u ovim bolestima jest stručni izazov. Naime, AIB se često prezentiraju obilježjima koje i inače vidimo u alergijskim i imunološki posredovanim bolestima kao što su npr. reakcije na hladnoću, osipi, afte, tegobe od strane respiracijskog, probavnog i živčanog sustava, upale oka, nenapredovanje na tjelesnoj masi, vrućica nepoznatog uzroka, regionalna ili generalizirana limfadenopatija te splenomegalija. Upravo je ova raznolika prezentacija razlogom da liječnici različitih specijalnosti mogu prvi vidjeti djecu s AIB, a i konačna dijagnoza moguća je upravo multidisciplinarnim pristupom. Većina AIB prezentira se u prvoj dekadi života, pa je tako prepoznavanje ovih bolesti prvenstveno na pedijatrija i drugim liječnicima koji zbrinjavaju djecu. Djeca ranije životne dobi ne moraju u početku imati sve tegobe koje upućuju na AIB. Postojanje autoinflamatorne bolesti potrebno

je razmotriti u sve djece u kojih je obrada na infekcije, autoimunosne bolesti i maligne bolesti neinformativna. Tegobe i nalazi koje mogu uputiti na AIB su:

- Promjene na koži (npr. urtikarija bez svrbeža, livedo reticularis, erizipel, granulomi, pustuloza).
- Upale sluznica (afte, ulkusi).
- Promjene na očima (npr. periorbitalni edem, poremećaj vida).
- Serozitis (npr. bolovi u trbuhu, prsištu, retrosternalno).
- Artritis (trajni ili prolazni).
- Povišeni upalni biljezi u pogoršanjima, a u težim bolestima i trajno.

Detaljna osobna i obiteljska anamneza može dati ključne podatke kojima će se postaviti sumnja na AIB kako bi se ona razlikovala od ostalih imunoloških poremećaja uključujući reakcije preosjetljivosti i imunodeficiencije. Pitanja vezana za dob kada su tegobe započele, znakove i simptome koji se pojavljuju kod pogoršanja i ponavljajuće te nove tegobe mogu uputiti prema dijagnozi. Roditelje i bolesnike treba poticati da vode dnevnike temperatura i pridruženih tegoba te fotodokumentiraju sve vidljive promjene u periodima pogoršanja (11-13, 17).

U dijagnostici AIB služimo se kriterijima od kojih mnogi još nisu validirani, a u onih nasljednih i genetičkom dijagnozom. Validirani dijagnostički skor za periodičke vrućice u djece u kojih tegobe započinju u prvoj dekadi života dostupan na web-stranici PRINTO <http://www.printo.it/periodicfever> (20). Pomoć u postavljanju dijagnoze može imati i nedavno razvijeni klinički klasifikacijski skor za četiri najčešće nasljedne periodičke vrućice (FMF, HIDS, CAPS, TRAPS) koji se ispunjava online (tzv. Eurofever classification criteria) na web-stranici www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp (21).

U laboratorijskoj obradi vodimo se uočavanjem odstupanja u nalazima koja su odraz patofiziologije bolesti. Tako npr. u onim AIB obilježenim povećanim lučenjem IL-1b, bolesnici će imati neutrofiliju tijekom pogoršanja bolesti i najveći broj njih i popratnu vrućicu, dok se u interferonopatijama češće nađu citopenije. Određivanje surogatnih biljega upale tijekom pogoršanja (prvenstveno SE, CRP i SAA, dok je prokalcitonin razmjerno nizak) i njihovog praćenja pomaže u razlikovanju teških monogenских AIB u odnosu na sporadične (npr. sindrom PFAPA), te pomaže i u evaluaciji učinka terapije. Određivanje koncentracije serumskih imunoglobulina, serološke reakcije nakon cijepljenja, analiza limfocitnih grupa te njihove funkcije pomoći će u razlikovanju autoinflamatorne bolesti od primarne imunodeficiencije ili uputiti na rijetke AIB udružene s imunodeficiencijama (npr. DADA2). Unatoč sve boljem poznavanju AIB, često se dijagnoza postavlja odgođeno, pa nije uvijek ni lako razlikovati da li su neka laboratorijska odstupanja obilježje same bolesti ili njena posljedica (17).

Genetička evaluacija autoinflamatornih bolesti

Određivanje gena koji dovode do bolesti koristi se za postavljanje definitivne dijagnoze i može ubrzati pravovremeno uvođenje terapije i pomaže u procjeni prognoze bolesti (npr. rizika za sekundarnu amiloidozu) te otkrivanja nositelja mutacije i rizika za nasljeđivanje). Genetička analiza AIB omogućila je i prepoznavanje njenih ograničenja prvenstveno u smislu otkrivanja mutacija koje su odgovorne za bolest kao i nejasne patogenosti određenih varijanti. Neke mutacije imaju poznate genotipsko-fenotipske korelacije, dok ostale ovise i etničkoj pripadnosti. Tako se npr. mutacija P46L za TRAPS smatra polimorfizmom za one etičke pripadnosti zemljama MAGREB-a, a u ostalih mogućom

patogenom mutacijom koja ima često blaži tijek bolesti. Za neke AIB npr. za CINCA/NOMID pokazalo se da bolesnici imaju somatski mozaicizam te ako je on prisutan u više od 4,2% stanica razvija se tipičan fenotip bolesti (22). Svi ti razlozi doveli su do kritičkog promišljanja o racionalnoj genetičkoj dijagnostici AIB, te su objavljene i prve preporuke kada i kako izvoditi genetičko testiranje uz ponovno stavljanje naglaska na pažljivoj fenotipskoj interpretaciji bolesnika, detaljnoj anamnezi i laboratorijskoj obradi koju treba raditi u različitim fazama bolesti. Te preporuke za sada su razvijene za gene MEFV, TNFRSF1A, NLRP3 i MVK (23). Dodatne informacije o AIB koje mogu pomoći u kliničkoj praksi mogu se naći na web-stranicama Infevers, Eurofever i <http://www.autoinflammatory-search.org/diseases>

Lijekovi za AIB

U praksi se, čak i u zemljama gdje je incidencija AIB viša, često vide odgode u dijagnozi, te primjeni terapije. Lijekovi za AIB mogu se podijeliti u: 1) lijekove nespecifičnog ili nejasnog djelovanja; 2) inhibitore citokina i njihovih receptora; 3) inhibitore JAK (13).

Slaba ili prolazna učinkovitost *protuupalnih nesteroidnih i steroidnih lijekova* često je obilježje AIB. U kliničkoj praksi, ako nema kontraindikacije, najčešće se i započinje liječenje tim lijekovima, a njihova neučinkovitost procijenjena ne samo po izostanku npr. vrućice već i ostalim kliničkim, laboratorijskim te slikovnim nalazima u djece može postaviti i sumnju na AIB ako bolesnik nema minimalne kriterije za dijagnozu. Iznimku pri tome čine neke sporadične AIB (npr. brz odgovor na jednokratno davanje niskih doza metilprednizolona do maksimalno 20 mg u PFAPA ali bez učinka na prevenciju relapsa bolesti, dobar učinak pulsne kortikosteroidne terapije u sJIA, dobar učinak NSAID u nekim autoinflamatornim bole-

stima kostiju, dobar učinak kortikosteroida u blažim oblicima TRAPS s rijetkim napadima vrućice i urednim laboratorijskim nalazima između napada).

Kolhicin je i dalje važan lijek koji dajemo u FMF za prevenciju vrućice i sekundarne amiloidoze pa se preporuča davati i uz inhibitore citokina/receptora. Iako nam mehanizam djelovanja nije jasan, smatra se da smanjuje kemotaksiju i degranulaciju fagocita djelovanjem na mikrotubule. Ostali imunosupresivni lijekovi (npr. metotreksat, ciklosporin A, talidomid) rijetko se daju samostalno ili imaju brojne nuspojave. Neki lijekovi imaju učinak samo u dijela bolesnika (npr. cimetidin i kolhicin za PFAPA) ili je on djelomičan (npr. suplementacija vitaminom D u djece s PFAPA). Tonzilektomija sa ili bez adenotomije za taj sindrom i u do 80% djece koja ispunjavaju kriterije za PFAPA i nemaju drugih pridruženih nalaza (npr. pridruženu heterozigotnu mutaciju za MEFV) dovodi do remisije.

Od lijekova usmjerenih na citokine, najviše se koriste blokatori IL-1, a rjeđe blokatori TNF, IL-6 i IL-17. Prva, uspješna iskustva s blokiranjem IL-1 lijekom *anakinra* (rekombinatni IL-1RA) opisana su u bolesnika s kriopirinopatijama za što je taj lijek i registriran, a također je registriran i za sJIA. Anakinra se primjenjuje i za ostale IL-1b potaknute bolesti (npr. FMF rezistentnu na kolhicin, TRAPS, HIDS, DIRA i DITRA). *Canakinumab*, humanizirano monoklonsko protutijelo potklase IgG1 veže isključivo IL-1b, a u Europskoj uniji registriran je za djecu starosti ≥ 2 godine za kriopirinopatije, FMF, TRAPS, HIDS i sJIA. Za razliku od anakinre koju treba davati jedanput dnevno s.c., canakinumab se primjenjuje svakih osam tjedana s.c. Treći lijek koji blokira IL-1 je *rilonacept*, fuzijski protein koji sadrži izvanstanični dio receptora za IL-1b i pridruženi protein IL-1RacP, vezan za Fc-fragment molekule IgG. Taj lijek nije registriran u Europskoj

uniji, a daje se djeci s kriopirinopatijama i FMF od 12. godine života jedanput tjedno s.c. Sva tri opisana lijeka imaju sličan sigurnosni profil, a najčešća komplikacija je povišena sklonost bakterijskim infekcijama. Od *blokatora TNF* svi se lijekovi koriste ili s indikacijom lijekova siročića ili off label s najčešće učinkom u dijela bolesnika (npr. etanercept za TRAPS, HIDS i PAPA, infliksimab za SAPHO), a neki čak pogoršavaju tegobe (npr. infliksimab za TRAPS). Blokator receptora za IL-6, *tocilizumab*, registriran je u EU z sJIA u djece od 2. godine života, a pokazao se uspješnim i u nekih bolesnika s FMF, HIDS i TRAPS. Inhibitor IL-17, *secukunimab*, koristi se u liječenju DITRA. Otkrićem patogeneze nekih interferonopatija, te bolesti za sada se liječe s off label indikacijom *inhibitorima JAK1/2* (baricitnib, ruksolitinib).

Preporuke za cijepljenje djece s autoinflamatornim bolestima

Preporuke za cijepljenje djece s AIB nisu temeljene na studijama već su donešene usuglašavanjem (24). Posebne preporuke odnose se na djecu koja se liječe blokatorima IL-1 ili IL-6 i koja ne bi smjela dobivati živa atenuirana cjepiva, a preporučuje se cijepljenje protiv pneumokoka, tetanusa i gripe. U neke djece s kriopirinopatijama opisane su teže lokalne i sistemske upalne reakcije prvenstveno ako su dobila polisaharidno pneumokokno cjepivo (25). Sva ova ograničenja iskustva zato nalažu da se preporuke za cijepljenje i ovih rijetkih bolesti pažljivo ispituju i donesu u skoroj budućnosti.

Prognoza ishoda autoinflamatornih bolesti

Uzimajući u obzir broj, prezentaciju, vrijeme nastupa, poznavanje uzroka i patogenetskih mehanizama, postojanje lijeka i njegove dostupnosti, prognoza AIB vrlo je raznolika. U tu svrhu nastoje se

razviti indeksi oštećenja za te bolesti te je jedan od takvih razvijen za FMF, TRAPS, HIDS i kriopirinopatije (26). Jedna od mogućih i teških komplikacija AIB je sekundarna amiloidoza koja se može razviti i u drugim prolongiranim upalnim bolestima i obilježena je vanstaničnim nakupljanjem vlakana koja gradi SAA. Nakupljeni SAA i sam ima proupalne učinke aktivirajući lučenje kathepsina B i dijelova inflammasoma iz makrofaga, a može dovesti i do aktivacije NLRP3. Taj protein akutne faze upale luče prvenstveno hepatociti potaknuti proupalnim citokinima. Glavni organ u kojem se razvija amiloidoza je bubrež, a prva manifestacija proteinurija. Osim u bubregu, nakupljanje SAA nalazimo i u srcu, mozgu, jetri, koži te potkožnom tkivu. Dijagnoza sekundarne amiloidoze postavlja se najčešće aspiracijom potkožnog masnog tkiva ili biopsijom rektalne sluznice (27).

Edukacija bolesnika i njihovih obitelji

Kao i u svakoj kroničnoj i težoj bolesti, edukacija bolesnika i njihovih obitelji o samoj bolesti, mogućnostima dijagnostike, lijekovima i njihovim mogućnostima kontrole tegoba, prognozi i komplikacijama složen je proces. Jedna od pouzdanih web-stranica na kojima su dostupne informacije za bolesnike i njihove obitelji o AIB je www.nomidalliance.org/learn_intro.php. Rijetke su publikacije u kojima su se ispitali stavovi bolesnika i srodnika o ovim bolestima no rezultati su usuglašeni prvenstveno u smislu što ranije i pravovremene dijagnoze.

Zaključak

Iako su autoinflamatorne bolesti rijetke, poznavanje njihovih kliničkih prezentacija i laboratorijskih nalaza postaje sve važnije za različite medicinske discipline koje skrbe za djecu: od primarnih pedijatar, infektologa, hematologa sve do kliničkih genetičara. Za sada u našoj zem-

lji ne postoji mogućnost genetičke dijagnoze, a niti rutinskog mjerenja SAA. Također bi trebalo raditi i na dostupnosti lijekova za autoinflamatorne bolesti i usvojiti indikacije za njihovu primjenu prema Europskoj medicinskoj agenciji. Za očekivati je da će u narednim godinama naše znanje o ovim bolestima biti još veće čime bi svakako doprinijeli i registri bolesnika.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol* 2017; 241: 123-39.
2. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1558-65.
3. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 11-7.

4. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 60. doi: 10.1186/s12969-018-0277-2.
5. Ombrello MJ. Advances in the genetically complex autoinflammatory diseases. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 403-6.
6. Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int*, (u tisku), 2018.
7. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31: 505-16.
8. Moghaddas F, Masters SL. The classification, genetic diagnosis and modeling of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 1901-24.
9. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 40. doi: 10.1007/s11926-018-0750-4.
10. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 1707-13.
11. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 571-97.
12. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 263-76.
13. Verbsky JW. When to Suspect Autoinflammatory/Recurrent Fever Syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 111-25.
14. Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 38. doi: 10.1007/s11926-018-0748-y.
15. Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S. An Update on Autoinflammatory Diseases: Reopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 39. doi: 10.1007/s11926-018-0749-x.
16. Aksentijevich I, Zhou Q. NF- κ B Pathway in Autoinflammatory Diseases: Dysregulation of Protein Modifications by Ubiquitin Defines a New Category of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 399. doi: 10.3389/fimmu.2017.00399.
17. Broderick L. Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39: 13-29.
18. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (110): 32-8.
19. Caso F, Galozzi P, Costa L, Sfriso P, Cantarini L, Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open* 2015; 1: 000097. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000097.
20. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1823-32.
21. Federici S, Sormani MP, Ozen S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799-805.
22. Tanaka N, Izawa K, Saito MK et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3625-32.
23. Rowczenio DM, Lachmann HJ. How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *Presse Med* 2019. pii: S0755-4982(18)30487-1.
24. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015; 7: 1273-92.
25. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 1484-91.
26. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 821-30.
27. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44: 585-603.
28. Hausmann JS, Lomax KG, Shapiro A, Durrant K. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 156. doi: 10.1186/s13023-018-0902-7.

Summary

AUTOINFLAMMATORY DISEASES: FROM CLASSIFICATION TO PROGNOSIS

Alenka Gagro

Context: Autoinflammatory diseases represents a group of rare diseases characterized by the presence of recurrent or chronic sterile systemic inflammation secondary to abnormal activation of innate immunity pathways without features of autoimmunity (ie, autoantibodies and/or autoreactive T cells). Based on the mechanisms involved, these diseases are considered as sporadic or hereditary. Sporadic autoinflammatory diseases are genetically complex and arise as a consequence of interaction among several genetic and environmental factors. Hereditary autoinflammatory diseases are characterized by Mendelian inheritance and caused by highly penetrant genetic variations in a single gene.

Objectives: The purpose of this paper is to present the classification of autoinflammatory diseases, their pathomechanisms, clinical and laboratory findings, available diagnostic criteria, recommendations for genetic testing, available treatment and prognosis.

Results: Diagnosis of autoinflammatory disease should be considered in all children only after a workup for infections, autoimmune disorders, malignancy, or immune deficiency. Detailed personal and family history, onset during the first decade of life, clinical and laboratory evaluation during and between relapses as well as utilization of available disease criteria are critical for a working diagnosis. The main indication for genetic referral is when a patient presents with clinical symptoms consistent with one or more of the systemic autoinflammatory diseases. Results of genetic analysis might help in appropriate selection of anti-inflammatory therapy as well as estimation of risks for delayed complications.

Conclusion: Awareness of medical community regarding these rare, but sometimes life-threatening diseases is on a rise although early recognition is often delayed. Interdisciplinary approach is mandatory for timely diagnosis, appropriate treatment and prevention of delayed complications especially for hereditary autoinflammatory diseases.

Descriptors: AUTOINFLAMMATORY DISEASES, INNATE IMMUNITY, GENETIC TESTING, TREATMENT FOR AUTOINFLAMMATORY DISEASES, PROGNOSIS