

AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

MIROSLAV HARJAČEK*

Termin autoinflammatory bolesti se koristi za opis skupine rijetkih, nasljednih bolesti koje karakteriziraju periodički febriliteti praćeni znakovima lokalizirane ili sistemske upale, a bez dokazane jasne veze s antigen-specifičnim T limfocitima ili proizvodnjom auto-protutijela. Za razliku od autoimunskih bolesti koje su poligenske bolesti, kod autoinflammatory bolesti se radi o mutacijama jednog gena, najčešće iz skupine inflammasoma, koji ima centralnu ulogu u povezivanju nespecifične (prirodne) i specifične imunosti. U pregledu će biti opisana klinička obilježja, genetska analiza i biološka terapija najčešćih autoinflammatory bolesti.

Deskriptori: AUTOINFLAMATORNE BOLESTI, PERIODIČKA FEBRILNA STANJA, INFLAMASOMI, OBITELJSKA MEDITERANSKA GROZNICA, HIPER IGD SINDROME, S TNF RECEPTOROM POVEZANA PERIODIČKA FEBRILNA STANJA, KRIOPIRINOPATIJE, PAPA SINDROM, BLAU-OV SINDROM

UVOD

Glavna funkcija imunološkog sustava je zaštita domaćina od vanjskih patogena. Prema novijim spoznajama upravo se na principu prepoznavanja vanjskih patogena gubi granica između nespecifične (prirodne) i specifične imunosti uvjetovane T i B limfocitima. Nespecifično imunološko prepoznavanje se obavlja putem ograničenog broja receptora koji prepoznaju proizvode ili dijelove patogena, a nazivamo ih receptorima za molekularne obrasce povezane s patogenima (eng. PAMP - pathogen associated molecular patterns) (1, 2).

PAMP-ovi su molekule neophodne za preživljavanje patogena i imaju evolucijski konzerviranu strukturu kao što je npr. bakterijski lipopolisaharid (LPS), peptidoglikani (PGN) ili virusna RNK (2). Organizmi su tijekom evolucije razvili grupu receptora koji prepoznaju te PAMP-ove, a koje nazivamo receptorima za prepoznavanje patogena (eng. PRP - pathogen-recognition receptors).

Prema današnjem znanju te receptore možemo podijeliti u ekstracelularne, poput Tollu-sličnih receptora (eng. TLR - Toll-like receptors), i intracelularnu skupinu receptora u koju osim Tollu-sličnih receptora uključujemo i Nodu-slične receptore (eng. NLR-NOD-like receptors) i receptore za inducirane gene putem retinoične kiseline (eng. RLR - retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors) (3).

Aktivacija tih PRP receptora dovodi do kaskadne upalne reakcije nespecifičnog imunološkog sustava, ali i lučenja topljivih medijatora (citokina) koji aktiviraju specifični dio imunološkog sustava. Stimulacijom npr. TLR-a dolazi do aktivacije različitih intracelularnih putova prijenosa signala, koji uglavnom aktiviraju čimbenik transkripcije NF- κ B i proizvodnju proteina AP-1 ili interferona tipa I (2). Postoji i međusobna komunikacija između TLR-a i NLR-a putova prijenosa signala; stimulacijom TLR-a dolazi do proizvodnje prethodnika IL-1 β i IL-18, a ti su citokini upravo glavni substrat aktivirane kaspaze 1, do čije aktivacije dolazi stimulacijom NLR-a prijenosa signala (4).

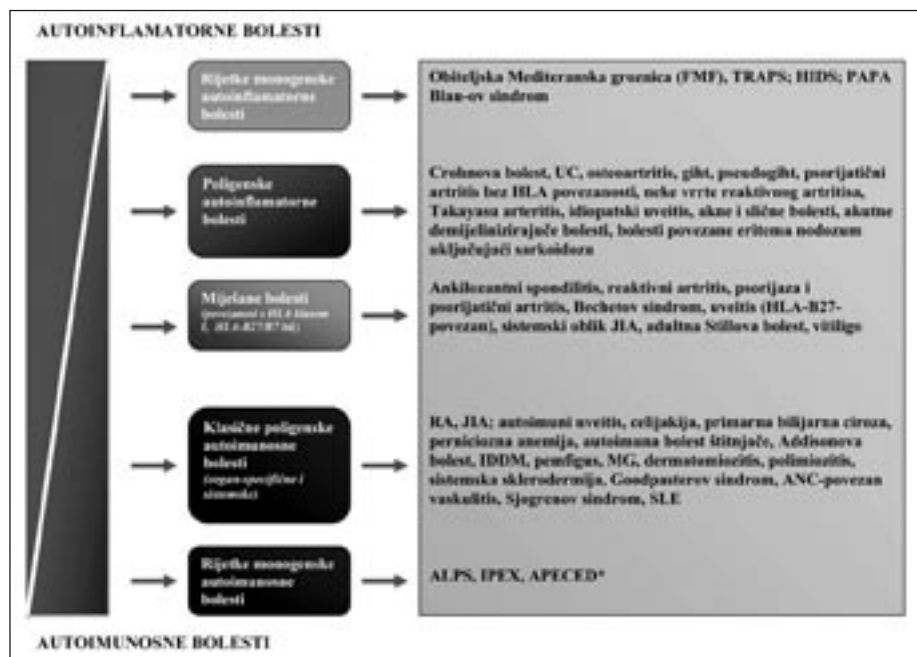
Definicija autoinflammatory bolesti

Termin autoinflammatory bolesti je uveden radi opisivanja patogenetski posebne skupine imunoloških poremećaja, koji su karakterizirani recidivnom pojavom akutne upale i periodične vrućice, a kod kojih se ne mogu dokazati visoki titrovi auto-protutijela, ili postojanje antigen-specifičnih T limfocita u serumu bolesnika (5, 6). Između autoinflammatory bolesti i autoimunskih bolesti, poput reumatoidnog artritisa (RA) ili sistemnog eritemskog lupusa (SLE), postoji jasna razlika, iako se u osnovi ipak i te bolesti ne mogu povezati direktno s postojanjem specifičnog auto-antigena.

Revolucionarni pomak u opisivanju i razumijevanju kliničke prezentacije i značaja ovih poremećaja načinjen je posljednjih desetak godina, kada je uspješno identificirana genetska osnova i utjecaj mutacije određenih gena na prirodan imunološki odgovor, od ranije poznatih, nasljednih sindroma karakteriziranih s periodičnom vrućicom. Ove nove spoznaje o patogenezi autoinflammatory bolesti dovele su i do radikalnih promjena u klasifikaciji imunološki posredovanih bolesti, a naročito i u dijelu primjene biološke terapije u liječenju tih bolesnika (Slika 1).

*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Miroslav Harjaček
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16



*ALP = Autoimuni limfoproliferativni sindrom (defekt gena za FAS ligand), IPEX = imunodisregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija, X povezana (defekt foxp3 gena); APECED = autoimuna poliendokrinopatija, kandidijaza, ektodermalna displazija (defekt AIRE gena)

Slika 1.

Podjela imunološki uvjetovanih bolesti prema mehanizmu nastanka, Preuzeto promijenjeno iz (7)

Figure 1

The new classification of the immune-mediated diseases, Adapted modified from (7)

Na osnovu patogeneze i kliničke prezentacije, autoinflamatorne bolesti možemo definirati kao auto-destruktivne upalne procese u kojima lokalni tkivni faktori dovode do aktivacije nespecifičnog (prirođenog) imunološkog odgovora aktivacijom makrofaga i neutrofila što za rezultat ima oštećenje tkiva (6). Izmijenjena regulacija citokinske mreže, aberantna senzibilizacija na bakterijske molekule u crijevu (kao u Chronovoj bolesti) ili postojanje lokalnih tkivnih mikro-oštećenja odnosno "stresa" ili signala opasnosti (npr. djelovanje monouretnih kristala ili UVB zračenja), u ovim poremećajima pokreću proces lokalne, tkivno specifične upale koja je neovisna od stečenog, specifičnog imunološkog odgovora posredovanog T i B limfocitima (2). Dokaz da se razvoj Hibernijske groznice, kod članova šest porodica iz Europe i SAD, zasniva na mutaciji gena za TNF1 receptor, prisutnog na brojnim stanicama imunološkog i neimunološkog porijekla, pokrenulo je daljnja istraživanja imunopatogeneze drugih autoinflamatornih bolesti (8).

INFLAMASOMI

U osnovi patogeneze autoinflamatornih bolesti nalaze se:

- poremećaji regulacije proizvodnje IL-1 β /IL-18/IL-33, putova prijenosa signala preko staničnog čimbenika transkripcije NF- κ B, te s posljedičnim defektom procesa stanične apoptoze;
- mutacija gena koji kodiraju TNF- α receptor i različite molekule iz grupe inflammasoma što omogućava opstanak leukocita koji bi inače trebali biti eliminirani apoptozom tijekom upalne reakcije (9-11).

Aktivacija inflammasoma bilo vanjskim (mikrobi) ili unutrašnjim signalima (stres ili signal opasnosti), dovodi do aktivacija kaspaze, te proizvodnje aktivnih formi IL-1 β , IL-18 i IL-33 (12-16). Kaspaze su enzimi proteaze bogate asparatom. Dva su signala neophodna za sekreciju zrelog IL-1 β ; kod prvog signala dolazi do stimulacija stanica imunološkog sustava pomoću liganda koji se vežu na TLR i dovode do proizvodnje

pro-IL1 β i aktivacije kaspaze 1 (12-16). Tek tada te stanice mogu prihvatiti drugi signal, najčešće ulazak K⁺ iona koji će preko niza NOD-u sličnih receptora (NLR), CARD domena, pirinskih domena (PYD), adaptorskih ASC proteina, dovesti do formiranja inflammasomskog kompleksa i kaskadno aktivirati kaspazu 1. Aktivirana kaspaza 1 će od pro-IL1 β (p35) odcijepiti 116 aminokiselina i pretvoriti ga u zrelu formu (p17) (Slika 2) (15).

IL-1 je jedan od važnijih citokina koji u najvećoj mjeri proizvode monociti, a koji preko prostagladina uzrokuje vrućicu i obično se luči prilikom infekcija, ozljeda i/ili imunoloških reakcija. Sličnim djelovanjem kaspaze 1 dolazi i do stvaranja zrelih formi IL-18 i IL-33 citokina. Danas je poznato 22 citoplazmatskih proteina koji pripadaju skupini NOD-u sličnih receptora (NLR), a koje nalazimo osim u stanicama limfoidnog ili mijelogenog porijekla i u spermijima, oocitima, želucu, crijevu, plućima i neuronima (16). Mutacije bilo u NLR proteinima ili regulatorima inflammasoma dovode do autoinflamatornih bolesti. Nedavno je pokazano da mutacije u NALP1 inflammasomu dovode do vitiliga, te se tako po prvi put međusobno povezuju autoimunske i autoinflamatorne bolesti (17). Iako je IL-1 β neophodan za kontrolu infekcije ili kontrolu unutrašnjih signala opasnosti, nekontrolirana proizvodnja tog citokina može biti štetna. Regulacija inflammasoma se obavlja putem regulatornih proteina kao što su to pirin ili PSTPIP1. Zato je važno dobro poznavati regulatore funkcije inflammasoma jer predstavljaju potencijalne ciljeve za specifičnu terapiju. Prvu skupinu regulatora funkcije inflammasome čini proteini koji sadrže CATER domenu, vrlo sličnu onoj kod kaspaze-1. Ti proteini sprječavaju novačenje i aktivaciju kaspaznih adaptorskih proteina (ASC) ili IPAF inflammasoma preko međusobnih interakcija CARD-CARD domena (iceberg, INCA, COP, kaspaza 12). Druga skupina regulatornih proteina je karakterizirana prisutnošću PYR (pirinske) domene i smatra se da interferiraju između ASC i NALP proteina (Slika 1) (14, 16). Mutacije pirina, proteina koji pripada toj skupini regulatora inflammasoma dovo-

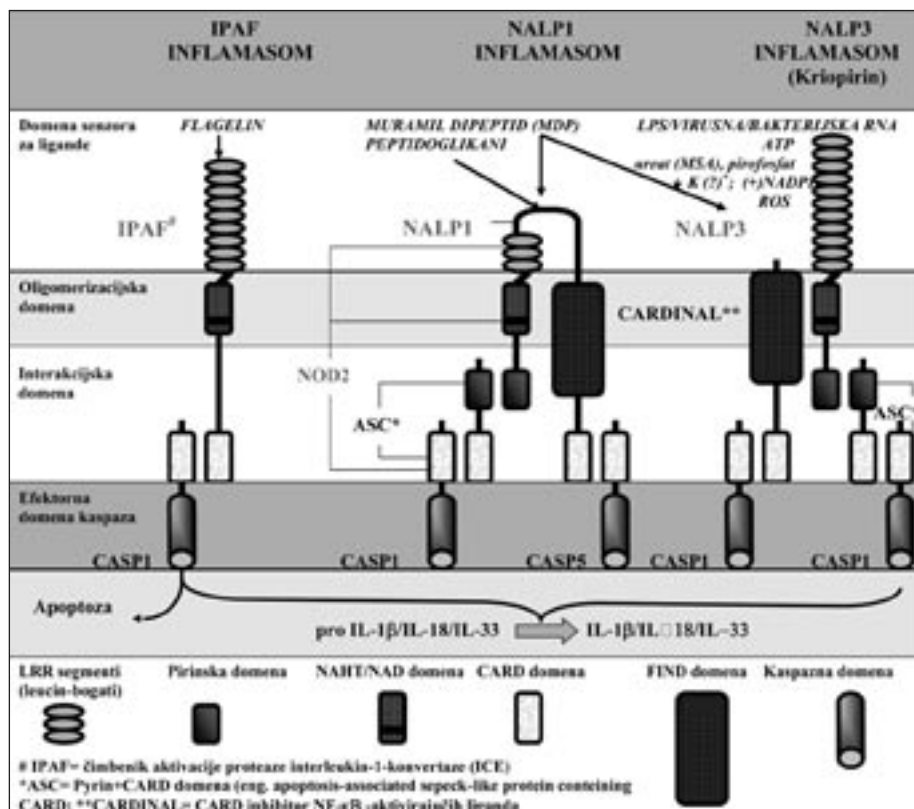
de do obiteljske Mediteranske groznice (FMF), dok mutacija u proteinu PSTPIP1 koji djeluje zajedno s pirinom, dovodi do sindroma PAPA (piogeni artritis, pioderma gangrenozum i akne).

AUTOINFLAMATORNE BOLESTI

U diferencijalnoj dijagnozi vrućice nepoznate etiologije (vrućica koja traje duže od 2 tjedna) osim infektivnih bolesti, maligniteta, te sistemskog oblika JIA dolaze u obzir i periodička febrilna stanja/autoinflamatorne bolesti među kojima je svakako najčešća obiteljska mediteranska groznica (FMF). Klasifikacija nekih važnijih, a i vjerojatnih autoinflamatornih bolesti prikazana je u Tablici 1.

Obiteljska Mediteranska vrućica (FMF)

FMF je najčešća autoinflamatorna bolest, a koja se nasljeđuje autosomno recesivno (češće su od roditelja bolešću zahvaćeni braće ili sestre). Postoji više od 117 raznih mutacija u MEFV genu koji kodira protein pirin, a od kojih su najčešće M694V, M68801 i V726A (14). Mutacije dovode do nekontrolirane upale, odgođene apoptoze upalnih stanica i smanjene mogućnosti pirina da regulira aktivaciju IL-1 β (15). Bolest je karakterizirana periodičkom vrućicom, bolnim poliserozitisom (pleuritis, peritonitis, perikarditis), artritisom i osipom koji podsjeća na erizipel. Bolest češće zahvaća muškarce u odnosu na žene (1,5-2:1), može se javiti u dojenačkoj dobi, ali se najčešće javlja do dvadesete godine života. Febrilne epizode koje obično traju 1-3 dana, spontano prolaze (23). Artritis je obično akutan, može zahvatiti jedan (najčešće) ili više zglobova, spontano prolazi i ne ostavlja posljedice (24). Kod neadekvatno liječene FMF može doći do razvoja reaktivne amiloidoze (tip AA), te posljedične preteinurije koja nerijetko dovodi i do kronične bubrežne insuficijencije (23). Većina bolesnika s FMF-om odlično reagira na terapiju kolhicinom, no u 5-10% rezistentnih bolesnika se uspješno u terapiji koriste talidomid (inhibira TNF- α), a u novije vrijeme i anti-TNF- α (samo za artritis i amiloidozu) i anti-IL-1 β terapija (anakinra, IL-1TRAP) (15).



Slika 2.

Slikovni prikaz različitih tipova inflammasoma, Preuzeto promijenjeno prema (14-16)

Figure 2

Schematic representation of the various inflammasomes, Adapted modified from (14-16)

Hiper IgD sindrom (HIDS)

HID je autosomno recesivna bolest, koja se najčešće javlja u dojenčeta do 6 mjeseci života (25). Mutacije u genu za enzim mevalonat kinazu (MVK) dovode do bolesti HIDS-a (90% ima MKV3771 mutaciju) (15, 26). Mevalonat kinaza je odgovorna za fosforilaciju mevalonske kiseline u 5-fosfomevalonsku kiselinu, što u sklopu isoprenoidnog puta, u konačnici dovodi do sinteze kolesterola (15). Iako je poznato da poremećaj u izoprenoidnom putu dovodi do povišene sekrecije IL-1 β citokina i do mogućeg defekta u apoptozi limfocita, potpuni mehanizam nastanka bolesti nije do kraja razjašnjen (27). Bolest je karakterizirana porastima temperature do 39°C, koji traju 3-4 dana, a ponavljaju se periodički svakih 4-6 tjedana. Uz to se javlja glavobolja, aftozni stomatitis, makulo-papulozni, urtikarijalni ili petehijalni osip, mučnina, povraćanje, umjereni bolovi u trbuhu, proljev, limfadenopatija i splenomegalija. Simetrični, neerozivni artritis ili artralgijske se javljaju u 66% bolesnika, a zahvaćaju

velike zglobove poput koljena i/ili skočnih zglobova. (9, 15, 25). Vrijednosti IgD u serumu prelaze preko 100 IU/ml, uz povišenu SE i CRP, iako povišene vrijednosti IgD nisu specifične za tu bolest. Nerijetko se taj sindrom pogrešno dijagnosticira kao akutni apendicitis. Interesantno je da se kod HIDS-a amiloidoza javlja samo u 1-2% slučajeva (15). Ne postoji specifična terapija bolesti, iako se lijekom simvastatinom (inhibitor enzima 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A koji sudjeluje u sintezi kolesterola) uspjelo smanjiti učestalosti periodičkih napada febriliteta kod bolesnika. U novije vrijeme su se postigli bolji rezultati liječenja inhibicijom IL-1 β citokina (anakinra, IL-1 TRAP) (9, 27).

Kriopirinopatije (NOMID/CINCA, Muckle-Wells, FCAS)

Različite mutacije u genu CIAS1 (NALRP-3), koji kodira protein kriopirin dovode do razvoja tri različita fenotipa bolesti; od blaže obiteljske urtikarije

Tablica 1.

Klasifikacija važnijih i vjerojatnih autoinflamatornih bolesti (geni/kromosomi, proteini), Preuzeto promijenjeno prema (15)

Table 1

The most common and probable autoinflammatory diseases, corresponding genes, chromosomal locations and proteins involved, Adapted modified from (15)

Bolest	gen/kromosom	protein
Autosomno recesivne bolesti		
Obiteljska Mediteranska vrućica (FMF)	MEFV (16p13)	pirin
Hiper IgD sindrom (HIDS)	MVK (12q249)	mevalonat kinaza
Autosomno dominantne bolesti		
TRAPS - Periodička febrilna stanja vezana uz TNF- α receptor 1	TNFRSF1A (12p13)	TNF receptor 1
Kriopirinopatije	CIAS1 (1q44)	kriopirin
NOMID/CINCA		
Muckle-Wells		
FCAS - Obiteljska urtikarija vezana uz hladnoću		
PAPA sindrom sindrom piogenog artritisa, pioderme gangrenozum i akni	CD2BP1 (15q24)	PSTPIP1
Granulomatozne upalne bolesti		
Blau-ov sindrom - infantilna sarkoidoza/ granulomatozni artritis	NOD2 (16q12)	NOD2
Idiopatski febrilni sindromi		
PFAPA sindrom Sindrom periodičnog febriliteta povezan s aftoznim stomatitisom, faringitisom i cervikalnom limfadenopatijom	?	?
soJIA - sistemski juvenilni idiopatski arthritus/ adultni oblik Still-ove bolesti [#]	?	?
Piogeni poremećaji [§]		
SAPHO sindrom sinovitisa, pustuloznih akni, hiperostoze i osteitisa	?(18)	?
CRMO kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis	?(18)	?
Ostale bolesti		
Crohnova bolest	NOD2 (16q12)	NOD2
Giht i pseudogiht*	?	?

[#]Kod nekih soJIA bolesnika je nađena povećana ekspresija gena za IL-1 β , a pokazali su i vrlo pozitivan odgovor na inhibitore IL-1 β (anakinra, IL-1 TRAP) (19, 20); [§]Za sada neutvrđeni geni za iSAPHO i CRMO sindrom se nalaze na 18 kromosomu; neki bolesnici su pokazali odličan odgovor na anti-TNF α terapiju (infliksimab) (21). *Monoureatni (MSU) i pirofosfatni kristali (CPPD) aktiviraju NALP-3 infamasom i dovode do povećane proizvodnje IL-1 β i IL-18 citokina (22)

vezane uz hladnoću, do najtežeg NOMID/CINCA sindroma (24). Mutacije u CIAS1 genu dovode do poremećene funkcije NALP3 inflammasoma (Slika 1), te posljedične povišene proizvodnje pro-upalnog citokina IL1 β (15).

Obiteljska urtikarija vezana uz hladnoću (FCAS)

Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, a najčešće započinje u uzrastu do šest mjeseci. Javljaju se recidivi

vrućice koju prati urtikarijalni osip na ekstremitetima, sa tendencijom generalizacije, a najčešće 1-2 sata nakon izlaganja, nerijetko blagaj hladnoći. Promjene najčešće traju 1-3 dana i mogu se javljati nekoliko puta tjedno ili mjesečno. Uz urtikariju se javlja i konjuktivitis, glavobolje, te izostanak gluhoće, artralgijska i mišaljgijska, znojenja, periorbitalnih edema, limfadenopatije i serozitisa (za razliku od CINCA i TRAPS) (6, 9).

Muckle-Wells sindrom (MWS)

Za razliku od FCAS-a MWS karakterizira čest razvoj gluhoće, konjuktivitis, sistemska amiloidoza, destruktivni artritis, te duži i češći napadi vrućice. Napadi obično nastaju nakon izloženosti hladnoći, stresu ili nepoznatim čimbenicima (6, 9, 28, 29). Novija istraživanja su pokazala da se kod bolesnika koji imaju sindrom preklapanja između MWS-a i FCAS-a javljaju mutacije u drugom NALP12 proteinu (30).

Neonatalni, multisistemijski upalni sindrom (NOMID/CINCA - kronični infantilni neurokutani i artikularni sindrom)

Kod NOMID/CINCA-e prvi znaci bolesti se javljaju odmah po rođenju ili u prvim mjesecima života. Klinička slika je slična sepsi uz febrilnost, perzistentnu migratornu urtikariju bez svrbeža, aseptični meningitis karakteriziran velikim brojem polimorfonukleara, papilededom, artralgijskim ili artritiskim. Kasnije se javlja hipotonija i ubrzan rast hrskavice na epifizama sa deformitetom zglobova, stalne glavobolje i znakovi povećanog intrakranijalnog tlaka (na ECHO-u i MRI-u slika meningitisa, kalcifikacija ili atrofije), uveitis, senzorne smetnje zbog kompresije na okularne i auditivne živce; makrokranija, usporeno zatvaranje prednje fontanele, nizak rast, te kratke ruke i prsti (6, 9, 10). Prije ere biološke terapije, ta djeca nisu doživjela adolescentnu dob i imala su varijabilne oblike mentalne retardacije (6). Samo 40% djece s NOMID/CINCA sindromom imaju mutaciju u CIAS1 genu (31). Kriopirinopatije se u novije vrijeme vrlo uspješno liječe inhibitorima IL-1 β citokina (anakinra/IL-1 TRAP) (32). U novije vrijeme se je

na tržištu pojavio i selektivni inhibitor kaspaze 1 (VX-765) koji se je u ex-vivo modelu bolesnika sa svim oblicima kriptorinopatija, pokazao kao vrlo efikasan u supresiji LPS-induciranog lučenja IL-1 β i L-18 citokina (33).

Periodička febrilna stanja vezana uz TNF- α receptor (TRAPS)

TRAPS je heterogena bolest povezana sa mutacijama u TNFR1 genu, a prethodno je bila poznata pod nazivom obiteljske Hibernijske vrućice (34). TNF receptor 1 je u topljivom obliku prirodni inhibitor TNF- α u serumu (9). Do sada je nađeno 46 različitih mutacija u TNFR1 genu (6, 9). Bolest započinje u ranoj dojenačkoj dobi, najčešće u djetinjstvu, ali se može javiti sve do 40-te godine života. Klinička slika je nerijetko blaga i nepotpuna, javljaju se recidivi febriliteta koje traju po tjedan dana i duže, sa pauzama od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Povišenu temperaturu prati izražena mijalgija sa otežanim kretanjem i lokaliziranim eritematoznim promjenama po koži u 80% bolesnika, izražen konjunktivitis sa periorbitalnim edemom, sistemski simptomi (mučnina, umjereni bolovi u abdomenu, pleuralna bol i artralgijske), limfadenopatija i artritis. Tijekom egzacerbacije bolesti serumski biljezi akutne upale su jako povišeni (SE, CRP i SAA protein) (6, 9). Pojava amiloidoze ovisi od vrste mutacije, a bitna je radi prevencije kronične bubrežne insuficijencije. U novije vrijeme se u terapiji, s promjenjivom uspješnošću, koriste etanercept i IL-1 β inhibitor (anakinra), dok se je drugi inhibitor TNF- α (infliximab) pokazao neefikasnim (9).

Blau-ov sindrom

Ova rijetka autosomno dominantna bolest je karakterizirana grenulomatoznim poliartritisom, panuveitisom i osipom. Osnovno patološko obilježje svih tkivnih uzoraka je prisustvo nekazeoznih granuloma koji podsjećaju na sarkoidozu, a kako se bolest javlja vrlo rano u djetinjstvu, nerijetko su se takva djeca vodila pod dijagnozom sindroma preklapanja između poliartritisnog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa i infantilne sarkoidoze (35). Mutacije u NACHT

domeni NOD2 proteina dovode do ove rijetke bolesti. Interesantno je da se radi o "gain-on" mutaciji NOD2 proteina koja dovodi do prekomjerne aktivacije NF- κ B signalnog puta prijenosa (36). Kod našeg bolesnika s Blau-ovim sindromom nađena je jedinstvena G481D mutacija u NOD2 genu, utvrđena samo još kod bolesnika u SAD (*rad u pripremi*). Bolest se u novije vrijeme liječi anti-TNF- α terapijom (35). To pozitivno djelovanje se može objasniti činjenicom da kod bolesnika s Blau-ovim sindromom mutacija u NOD2 ne dovodi do pojačane aktivnosti IL-1 β (37). Interesantno je, da se suprotno bolesnicima s TRAPS sindromom, bolji rezultati u liječenju postižu infliksimabom, dok se je bar kod našeg bolesnika, etanercept pokazao neuspješnim.

PAPA sindrom

Udružena pojava izrazito destruktivnog, piogenog sterilnog artritisa, pioderma gangenozum i citičnih akni, čine PAPA sindrom. Bolest se nasljeđuje autosomalno dominantno zbog mutacije u PSTPIP1 genu smještenog na 15 kromosomu (6, 9). Obzirom da je PSTPIP1 protein, udružen s pirinom, endogeni regulator NALP3 inflammasoma, jasno je da mutacije u tom genu dovode do nekontroliranog, proupalnog djelovanja IL-1 β , te odgođene apotpoze upalnih stanica (4).

Iako nam je razvoj molekularne biologije, genomike i proteomike omogućio znatno bolje razumijevanje imunološki uvjetovanih bolesti, postoje bolesnici koji još uvijek ne zadovoljavaju kriterije gore navedenih sindroma i ostaju i dalje neklasificirani. Novija istraživanja pokazuju da se je osim kod vitiliga i kod drugih klasično autoimunskih bolesti, poput Adisonove bolesti ili tipa I dijabetesa, a za razliku od juvenilnog idiopatskog artritisa, reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa eritematozusa i sistemske skleroze, našla jasna veza između polimorfizma promotora za NALP1 i povećane učestalosti bolesti (38). Kod bolesnika sa spondiloartropatijama polimorfizam promotora za NOD2 gen (CARD 15) jasno razlikuje one bolesnike kod kojih je kroničnom upalom zahvaćeno i crijevo (39). Skora budućnost

će nam pružiti preciznije odgovore za te, nerijetko teške bolesnike, te nam omogućiti bolju klasifikaciju bolesnika, ranu dijagnostiku i biološku terapiju prilagođenu svakom bolesniku ponaosob.

LITERATURA

1. Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. Pathogen recognition by innate receptors. J Infect Chemother. Epub 2008 Apr 30. 2008; 14: 86-92.
2. Benko S, Philpott DJ, Girardin SE. The microbial and danger signals that activate Nod-like receptors. Cytokine. 2008; 43 (3): 368-73.
3. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. Int Immunol. (Epub ahead of print) Feb 26, 2009.
4. McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. Trends Mol Med. Epub 2007 Sep 5. 2007; 13: 381-8.
5. McDermott MF, Aksentijevich I. The Auto-inflammatory syndromes. Curr Opin Allergy Immunol 2002; 2: 511-6.
6. Church LD, Churchman SM, Hawkins PN, McDermott MF. Hereditary auto-inflammatory disorders and biologics. Springer Semin Immunopathol. Epub 2006 May 4. 2006; 27: 494-508.
7. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006; 3 (8): 297.
8. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited auto-inflammatory syndromes. Cell 1999; 97: 133-44.
9. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 946-51. Delpech M, Grateau G. Genetically determined recurrent fevers. Curr Opin Immunol 2001; 539-42.
10. Stojanov S, Kastner DL. Familial auto-inflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17: 586-99.
11. Drenth JPH, van der Meer JWM. The Inflammasome; A Linebacker of Innate Defense. N Engl J Med 2006; 355: 730-2.
12. Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. Current Opinion in Immunology 2007; 19: 615-22.
13. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, Petraki E, Boumpas DT. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. Ann Rheum Dis. Epub 2007 Oct 5. 2008; 67: 1382-9.

14. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4: 34-42.
15. McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med*. Epub 2007 Sep 5. 2007; 13: 381-8.
16. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1216-25.
17. Dinarello CA. Mutations in cryopyrin: bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for interleukin-1 β secretion and disease activity. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2817-22.
18. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005; 201: 1479-86.
19. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D, Bennett L, Allman W, Mejias A, Ardura M, Chung W, Wise C, Palucka K, Ramilo O, Punaro M, Banchereau J, Pascual V. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2007; 204: 2131-44.
20. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 462: 11-9.
21. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440: 237-41.
22. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 185-90.
23. Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, Yalicinkaya F. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002; 21: 213-7.
24. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-91.
25. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 579-84.
26. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, Waterham HR, Kuis W. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 β secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2794-803.
27. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM et al. Hyper IgD (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 484-8.
28. Dode C, Le Du N, Cuisset L et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1498-506.
29. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2445-52.
30. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 1614-9.
31. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M et al. De Novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) 2002; 46: 3340-8.
32. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition. *New Engl J Med* 2006; 355: 581-92.
33. Stack JH, Beaumont K, Larsen PD, Straley KS, Henkel GW, Randle JC, Hoffman HM. IL-1-converting enzyme/caspase-1 inhibitor VX-765 blocks the hypersensitive response to an inflammatory stimulus in monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients. *J Immunol*. 2005; 175: 2630-4.
34. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domain of the 55kDa TNF receptor TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-8.
35. Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7: 427-33.
36. Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, Kambe N, Fujisawa A, Yamazaki S, Saito M, Yoshioka T, Kawai T, Sakai H, Tanizaki H, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 242-50.
37. Martin TM, Zhang Z, Kurz P, Rosé CD, Chen H, Lu H, Planck SR, Davey MP, Rosenbaum JT. The NOD2 defect in Blau syndrome does not result in excess interleukin-1 activity. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 611-8.
38. Magitta NF, Bøe Wolff AS, Johansson S, Skinningsrud B, Lie BA, Myhr KM, Undlien DE, Joner G, Njølstad PR, Kvien TK, Førre Ø, Knappskog PM, Husebye ES. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2009; 10: 120-4.
39. Laukens D, Peeters H, Marichal D, Vander Cruyssen B et al. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 930-5.

Summary

AUTOINFLAMMATORY DISEASES

M. Harjaček

The term auto-inflammatory disorders has been coined to describe a group of conditions characterized by spontaneously relapsing and remitting bouts of local or systemic inflammation without apparent involvement of antigen-specific T cells or significant production of autoantibodies. In contrast to polygenic autoimmune diseases, autoinflammatory diseases are monogenic, and most commonly caused by mutations in inflammasome genes. Inflammasomes have a central role in linking the innate and specific immunity. This review summarizes the clinical manifestations, genetic analysis and specific biological therapy of the most common autoinflammatory diseases.

Descriptors: AUTOINFLAMMATORY DISEASES, PERIODIC FEVER SYNDROMES, INFLAMMASOMES, FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF), TNF-RECEPTOR ASSOCIATED PERIODIC FEVER (TRAPS), CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC FEVER SYNDROME (FCAS; MWS; NOMID/CINCA), PAPA SYNDROME, BLAU SYNDROME