

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

**A**utoinflamatorní syndromy jsou skupinou geneticky podmíněných onemocnění, pro která jsou typické opakované epizody febrilních stavů se zánětlivými lézemi, které mohou postihovat kůži, klouby, kosti, oči, gastrointestinální trakt a nervový systém. V době ataky mají nemocní jasné symptomy systémového zánětu, doprovázené všemi laboratorními známkami zánětu. Mezi typické představitele těchto syndromů patří: familiární středozezemní horečka (FMF); syndrom asociovaný s deficitem receptoru 1 pro tumor necrosis factor (TRAPS); syndrom spojený s nadprodukcí IgD (HIDS); syndrom zahrnující kombinaci pyogenních artritid, pyoderma gangrenosus a akné; syndromy spojené s mutacemi v genu pro kryopyrin (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS). Někteří autoři okrajově mezi autoinflamatorní syndromy zařazují také Stillovu nemoc a Behçetův syndrom.

Pro všechny tyto syndromy je charakteristické, že v průběhu onemocnění může v důsledku opakovaných zánětů vzniknout AA amyloidóza se všemi svými důsledky, jako je nefrotický syndrom, postižení střeva, nervového systému či dalších orgánů. Z těchto důvodů je stále větší snaha pochopit tato onemocnění a odhalit jejich přesnou genetickou povahu, a pokud je to možné, zahájit co nejdříve specifickou léčbu.

**FMF (familiární středozezemní horečka)** je systémové onemocnění s autosomálně recesivním typem dědičnosti, které postihuje především nemocné žijící v oblasti Balkánu (Turci, Arméni, Arabové, Židé). Onemocnění je charakterizováno rekurentními epizodami horeček trvajících 2–4 dny, bolestmi břicha, někdy doprovázenými známkami peritonitidy, synovitidami, pleuritidami nebo kožním erytémem. Symptomy onemocnění začínají v 80 % případů v první dekádě věku, jen asi u 5 % nemocných se onemocnění manifestuje až po 30. roce věku. Závažnost onemocnění a frekvence febrilních epizod kolísá od pacienta k pacientovi. Dokonce i u jednoho nemocného může být intenzita projevů různá, nicméně s postupem věku většinou klesá. Gen pro FMF je lokalizován na krátkém raménku chromosomu 16 a je nazván *MEFV*. V současné době je známo více než 70 mutací v různých exonech genu. Z řady prací se zdá, že homozygotní pacienti s mutací M694V jsou postiženi FMF a časným rozvojem amyloidózy více než nosiči jiného typu mutace. Důležitější roli zde zřejmě hraje lokalizace mutace a její umístění na exonu 10 než vlastní typ mutace. Amyloidóza s projevy těžkého nefrotického syndromu a renálním postižením je jednou z nejzávažnějších komplikací FMF a vzniká až u 60 % pacientů (zejména v turecké populaci). Současně může být postižen i gastrointestinální trakt, játra a slezina. Srdeční postižení se může projevovat jako restriktivní forma kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání a maligním arytmiím. Koncentrace SAA (sérový amyloid A) jsou v plazmě výrazně zvýšeny, zejména v období febrilních atak. Základním lékem užívaným při FMF je kolchicin. Jeho účinek je u řady onemocnění vysvětlován inhibicí chemotaxe leukocytů přímým působením na jejich mikrotubuly. Současně může redukovat expresi adhezních molekul na povrchu leukocytů a endotelií, a tím bránit migraci neutrofilů do zánětlivých ložisek. Vzniku amyloidózy u FMF brání dvojím mechanismem. Jednak nepřímo potlačováním febrilních atak u FMF a tím snižováním koncentrace SAA v séru, jednak přímým účinkem na amyloidové fibri-

ly, kdy inhibuje jejich agregaci do depozit. Pokud je léčba dlouhodobá, je průběh onemocnění relativně příznivý.

**TRAPS (TNF receptor associated periodic syndrome)** je periodický febrilní syndrom charakterizovaný AD typem dědičnosti. Febrilní ataky trvající delší dobu (7–21 dní) se střídají s bezpříznakovými obdobími a nelze jim předejít podáváním kolchicinu, tak jak je tomu u FMF. Začátek onemocnění se objevuje již v dětském věku a kromě teplot patří do klinického obrazu také bolesti břicha, nevolnost a zvracení, myalgie a unilaterální periorbitální otok. V současné době je známo asi 22 mutací v genu *TNFRSF1A* (lokalizace na 12p13), které postihují pacienty různých etnických skupin. Amyloidóza vzniká asi u 14–25 % nemocných s touto diagnózou. To, že nevzniká u všech pacientů (dokonce ani ne u všech v postižené rodině), signalizuje, že existuje ještě další, blíže neurčená modifikace daného genu, která je zodpovědná za vznik onemocnění. Terapeuticky se osvědčila kortikoterapie, v poslední době pak léčba solubilním receptorem pro TNF $\alpha$  – etanerceptem.

**HIDS (hyperimmunoglobulinemia D syndrome)** původně vychází z rodin žijících v Dánsku a Francii. Výskyt v dalších zemích je podstatně menší. Ataky zánětu se objevují už v prvních letech života. Trvají většinou kolem sedmi dní a intervaly mezi nimi se pohybují mezi čtyřmi a osmi týdny. Vysoké teploty v době ataky jsou doprovázeny makulopapulózním exantémem, bolestmi břicha, průjmami, zvracením, bolestmi hlavy, artritidami a muskulo-skeletálním postižením. Na rozdíl od ostatních syndromů se u HIDS vyskytuje výrazná lymfadenopatie, zejména cervikální. U dětí se objevuje opožděný růst, časté jsou i oční abnormality. Typická je vysoká koncentrace IgD (> 100 IU/ml), která je až u 80 % případů asociovaná i se zvýšením hodnot IgA (Stankovic, 2007). Genetickým podkladem onemocnění je mutace v genu *MK*, který je zodpovědný za aktivitu mevalonát kinázy. Při její deficienci nedochází k metabolizaci mevalonátu a ten se zvýšeně vylučuje do moči, kde se projevuje jako mevalonická acidurie. Dosud bylo popsáno kolem 60 rozdílných mutací.

**CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome)** zahrnuje skupinu vzácných onemocnění s různě těžkými klinickými projevy, jako jsou FCAS, MWS či NOMID. CAPS je asociovaný s mutacemi v genu *CIAS1*, který kóduje vznik proteinu NALP3 – kryopyrinu. Dosud bylo identifikováno kolem 20 mutací v tomto genu (Stankovic, 2007). Inkompletní penetrance genu ale často vede k rozdílné fenotypové manifestaci a až u 50 % nemocných průkaz mutace v zodpovědném genu selhává. Kryopyrin působí jako kofaktor regulující aktivaci hlavního proinflamatorního cytokinu, interleukinu 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), který je zodpovědný za lokální i systémovou odpověď na infekci či tkáňové poškození. Má vliv na tělesnou teplotu, akcentuje bolest, vede k destrukci jak chrupavčičtých, tak kostních struktur a je zodpovědný za spuštění produkce proteinů akutní fáze, včetně SAA. Důsledkem nadměrného působení IL-1 $\beta$  je zvýšená únava, horečka, chřipkové příznaky, myalgie, anémie, záněty na kůži, očích, kostech, kloubech a meningách. U CAPS může dojít k poškození sluchu a snížení intelektu. Příznaky se rozvíjejí již od časného dětského věku.

U **FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome)**, někdy také označovaného jako FCU (familial cold urticaria), jsou febrilní

ataky vyvolány chladem; současně se vyskytuje kožní urtika a artritida. Klinický průběh bývá mírnější než u ostatních onemocnění v této skupině.

**MWS** (*Muckle-Wells syndrome*) je provázen febrilními epizodami trvajících jen jeden až dva dny s bolestmi břicha, artritidami, urtikou a progresivní sensorineurální ztrátou sluchu. Amyloidózu vyvine asi 25 % postižených.

**NOMID** (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), dříve také označovaný jako CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*), se krátce po narození manifestuje vyrážkou, artritidami, meningitidou, variantně poruchou sluchu a projevy systémového zánětu. Kožní změny jsou našťastí zřídka doprovázeny pruritem. Asi u poloviny dětí se syndromem NOMID lze prokázat mutaci v genu *CIAS1* (někdy také nazývaném *NLRP3*). Porucha v produkci regulačního kryopyrinu způsobuje zvýšenou konverzi neaktivního pro-IL-1 $\beta$  na aktivní IL-1 $\beta$ . Tento děj probíhá za aktivního přispění kaspázy 1. Jako druhý signál potřebný pro klinickou manifestaci onemocnění se uplatňují některé faktory zevního prostředí, jako muramyl dipeptid, ATP, bakteriální toxiny (*Staphylococcus aureus* a *Listeria monocytogenes*), virové infekce, dna a některé léky (virostatika). Plazmatické koncentrace receptorového antagonisty (IL-1Ra) jsou v normě, ale nestačí vyvázat větší množství produkovaného IL-1 $\beta$ , výsledkem čehož je vznik autoinflamatorního onemocnění (Dinarello, 2009).

Rozvoj v biologické léčbě přinesl pozitivní řešení i pro nemocné s NOMID. Canakinumab (ACZ885) je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti IL-1 $\beta$ , která selektivně blokuje IL-1 $\beta$ , aniž by došlo k ovlivnění funkce dalších členů rodiny IL-1, jako jsou IL-1 $\alpha$  či IL-1Ra. Lachmann a spol. ve své randomizované, placebem kontrolované studii podávali canakinumab pacientům s NOMID po dobu 48 týdnů (Lachmann et al., 2009). Do studie byli zařazeni nemocní s geneticky prokázanou mutací v genu *NLRP3*, kteří byli ve věku od čtyř do 75 let a vážili alespoň 15 kg. Celkem bylo vyšetřeno 41 nemocných a do studie vstoupilo 35 nemocných. Průměrný věk nemocných byl kolem 34 let. Léčba byla podávána ve třech fázích. Fáze 1 (24 týdnů): všichni nemocní byli léčeni canakinumabem v dávce 150 mg s.c. (či 2 mg/kg) každých osm týdnů. Nemocní, kteří dosáhli při léčbě remise, vstoupili do fáze 2 (24 týdnů): 15 nemocných pokračovalo v léčbě ve stejné dávce a stejném intervalu, 16 nemocných bylo randomizováno k užívání placeba. Po skončení fáze 2 (24 týdnů u léčených nemocných či v době prvního relapsu v placebové skupině) následovala fáze 3, která zahrnovala minimálně další dvě dávky canakinumabu tak, aby bylo dosaženo celkové doby sledování 48 týdnů. V první fázi studie, kdy byli všichni nemocní léčeni, bylo dosaženo kompletní remise onemocnění u 34/35 nemocných (97 %). Ve druhé fázi studie došlo v placebové větvi k relapsu u 13/16 nemocných (81 %), zatímco žádný nebyl zaznamenán v léčené skupině ( $p < 0,001$ ). Na konci této fáze studie byly zaznamenány i signifikantní rozdíly v koncentraci CRP a SAA mezi léčenou a neléčenou skupinou ( $p < 0,001$ ; resp.  $p = 0,002$ ), kdy v léčené skupině byly oba parametry v normě ( $< 10$  mg/l). Ukončení terapie canakinumabem bylo tedy spojeno s poměrně časným a častým výskytem relapsů. Závažnější nežádoucí účinky léčby byly zaznamenány ve dvou případech, a to urosepse a epizody vertiga.

Další léčebnou alternativou u těchto nemocných je i podávání anakinry, rekombinantního IL-1Ra (Kineret), která vyváže nadbytečné množství IL-1 $\beta$  a výrazně zmírní klinické projevy onemocnění (Shinkai, 2007).

**DIRA** (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*). Mezi jedenáct genů ovlivňujících produkci IL-1 $\beta$  a IL-1Ra patří také geny pro IL-1 $\beta$  (*IL1B*) a pro IL-1Ra (*IL1RN*). IL-1Ra je strukturně velmi podobný IL-1 $\beta$  a stejně jako on se váže na společný receptor. Pokud se na tento receptor naváže jeho antagonist, zablokuje tak možnost navázání IL-1 $\beta$  na receptor, a tím se nemůže daný interleukin „realizovat“. Oba tyto působky, IL-1 $\beta$  i IL-1Ra, se syntetizují během infekce, traumatu či imunitního procesu a výsledný stav závisí na jejich vzájemném poměru (Dinarello, 2009). V literatuře se objevily některé práce, které popisovaly stavy podobné jako u CAPS už krátce po narození, ale teprve v nedávné době Aksentijevich a spol. popsali několik rodin (z Nizozemí, Kanady, Nového Zélandu a Libanonu), kde nebyla příčinou mutace v genu *CIAS1*, ale kde se prokázaly homozygotní mutace v genu pro IL-1Ra, tedy v genu *IL1RN* (Aksentijevich et al., 2009). Toto onemocnění pojmenovali DIRA (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*). Výsledkem mutací v genu *IL1RN* může být buď úplné chybění proteinu tvořícího strukturu antagonisty (většina případů), či přítomnost jeho nefunkční varianty. Onemocnění se manifestuje krátce po porodu erupcí pustulózních změn na kůži, někdy doprovázených vaskulitidou. Většina dětí má těžké kloubní a kostní změny, které se manifestují jako sterilní osteomyelitida s periostitidou v důsledku zmožení počtu osteoklastů (osteoklasty aktivující faktor má stejnou sekvenci aminokyselin jako IL-1 $\beta$  a tím i vazbu na stejné receptory). Děti mají vysoké hodnoty CRP, sedimentace, leukocytů a trombocytů. Na rozdíl od CAPS chybějí febrilie. Odpověď na léčbu kortikosteroidy či DMARS je velmi omezená. To, co vlastně vedlo k objevu zmíněného syndromu, byl fakt, že děti se významně zlepšily po zahájení terapie anakinrou. Anakinra byla podávána denně s.c. v dávce 1 mg/kg. Pokud nebyl účinek dostatečný, zvýšila se dávka na 1,5 mg/kg. Odpověď na léčbu se monitorovala pomocí FW (cíl  $< 15$  mm/h) a CRP (cíl  $< 5$  mg/l). K ústupu kožní změn došlo během několika dní, kostní a kloubní změny regredovaly během týdnů. Pokus o vysazení léčby vedl u většiny dětí k relapsu symptomů během 36 hodin. Z devíti dětí s takto prokázanou mutací nakonec tři zemřely – dvě na multiorganové selhání a jedno na respirační selhání při těžké plicní intersticiální fibróze.

## Závěr

Ačkoli DIRA a NOMID představují extrémní příklady onemocnění, která jsou závislá na vyváženosti hodnot IL-1 $\beta$  a IL-1Ra, zdá se, že jde jen o špičku ledovce. U celé řady dalších chorob byl popsán vliv některých polymorfismů v genech *IL1B* či *IL1RN* na jejich průběh. Jedná se například o imunitně navozenou osteoartritidu kyčle, některé formy diabetes mellitus 1. typu či revmatoidní artritidy (Meulenbelt et al., 2004; Mandrup-Poulsen et al., 1994; Lubbe et al., 2008). Zlepšení osteoartritidy kloubů na ruce bylo asociováno s nálezem zvýšené hladiny IL-1Ra v kulturách krevních monocytů těchto nemocných. Velmi úzký vztah mezi hodnotami IL-1 $\beta$  a IL-1Ra byl demonstrován i u nemocných s Alzheimerovou chorobou v řadě studií *in vitro* (Tan et al., 2007).

## Literatura

- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *NEJM* 2009;360:2426–2437.  
Dinarello CHA. Interleukin-1 $\beta$  and autoinflammatory diseases. *NEJM* 2009; 360:2467–2470.  
Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *NEJM* 2009;360: 2416–2425.

Lubbe S, Tikly M, van der Merwe L, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are associated with disease severity in Black South Africans with rheumatoid arthritis. *Point Bone Spine* 2008;75:422–425.

Mandrup-Poulsen T, Pociot F, Molvig J, et al. Monokine antagonism is reduced in patients with IDDM. *Diabetes* 1994;43:1242–1247.

Meulenbelt I, Seymour AB, Nieuwland M, et al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2004;50:1179–1186.

Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:1–9.

Stankovic K, Grateau G. Auto-inflammatory syndromes: diagnosis and treatment. *Point Bone Spine* 2007;74:544–550.

Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2007;68:1902–1908.