

Autoinflammációs kórképek

Mosdósi Bernadett dr.¹ ■ Tóth Beáta dr.²

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Az autoinflammációs szindrómák a veleszületett immunrendszert érintő, visszatérő szisztémás gyulladásos tünetekkel, súlyos szövődeményekkel jellemezhető kórképek. A kórképek patomechanizmusában az inflammasoma kóros működése, fokozott interleukin-1-produkció áll. A ritka kórképek felismerése a visszatérő jellegű klinikai tünetek felismerésén és az egyéb kórképek kizárásán alapul. A láz mellett rash, serositis (pleuritis, peritonitis), arthritis, meningitis és uveitis jelentkezik. A hosszan fennálló gyulladás szekunder amyloidosis kialakulásához vezethet. A betegségek háttérben álló molekuláris és patofiziológiai okok fejlődő ismerete új terápiák bevezetését tette lehetővé. A betegség korai felismerése és hatásos kezelése révén az irreverzibilis szervkárosodás megelőzhető. A közlemény a leggyakoribb autoinflammációs kórképek klinikai, genetikai jellemzőit és a terápiás lehetőségeket kívánja bemutatni. *Orv Hetil.* 2018; 159(23): 898–907.

Kulcsszavak: láz, autoinflammációs kórképek, inflammasoma, interleukin-1

Autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases are disorders of the innate immune system characterized by recurrent systematic inflammation and serious complications. Dysregulation of inflammasome and overproduction of interleukin-1 play a major role in the pathogenesis of autoinflammatory diseases. The diagnosis of these rare conditions rely on recognising the pattern of presentation and differential diagnosis. Manifestations may include fever, rash, serositis (pleuritis and peritonitis), arthritis, meningitis and uveitis. Secondary amyloidosis may complicate longstanding disease. Advances in our understanding of the molecular and pathophysiological basis of the autoinflammatory diseases have resulted in new treatment strategies. Early diagnosis and effective therapy are critical to prevent irreversible organ damage. The purpose of this review is to describe the major clinical, genetic, and therapeutic features of the most common autoinflammatory syndromes.

Keywords: fever, autoinflammatory disorders, inflammasome, interleukin-1

Mosdósi B, Tóth B. [Autoinflammatory diseases]. *Orv Hetil.* 2018; 159(23): 898–907.

(Beérkezett: 2018. január 28; elfogadva: 2018. február 26.)

Rövidítések

ASC = (apoptosis-associated speck-like protein with a CARD domain) apoptózisasszociált CARD-domén-tartalmú folszerű protein; CANDLE = (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature) krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel; CAPS = (cryopyrin-associated periodic syndrome) cryopyrinasszociált periodikus láz szindróma; CARD = (caspase recruitment domain) kaszpáztoborzó domén; CIAS = (cold-induced autoinflammatory syndrome) hideg indukálta autoinflammációs szindróma; CINCA = (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome) krónikus infantilis neurológiai, bőr- és ízületi szindróma; CRMO = (chronic recurrent multifocal osteomyelitis) krónikus rekuráló multifokális osteomyelitis; CRP = C-reaktív protein; DIRA = (deficiency

of interleukin-1-receptor antagonist) interleukin-1-receptor-antagonista-deficientia; EOS = (early-onset sarcoidosis) korai kezdetű sarcoidosis; FAIS = (familial autoinflammatory syndrome) familiaris autoinflammációs szindróma; FCAS = (familial cold autoinflammatory syndrome) familiaris hideg autoinflammációs szindróma; FGA = (familial granulomatous arthritis) familiaris granulomatosus arthritis; FMF = (familial Mediterranean fever) familiaris mediterrán láz; HIDS = (hyper-IgD syndrome) hiper-IgD-szindróma; IL1Ra = IL1-receptor-antagonista; JIA = (juvenile idiopathic arthritis) juvenilis idiopathiás arthritis; LRR = (leucine rich repeat) leucinban gazdag ismétlődés; MA = (mevalonic aciduria) mevalonsav-aciduria; MEFV = (Mediterranean fever) mediterrán láz; MK = (mevalonate kinase) mevalonát-kináz; MKD = (MK deficiency) MK-deficientia; MVK = mevalonát-kináz-gén; MWS = Muckle-

Wells-szindróma; NALP = (NACHT domain, leucine rich repeat- and PYD-containing protein) NACHT-domén, leucinben gazdag ismétlődések, PYD-domén-tartalmú fehérje; NFκB = (nuclear factor κB) nukleárisfaktor-kappa-B; NOD-LRR = (nucleotide-binding oligomerization domain-leucine rich repeat) nukleotidkötő oligomerizációs domén-leucinben gazdag ismétlődések; NOMID = (neonatal-onset multisystem inflammatory disorder) újszülöttkorban kezdődő multiszisztémás gyulladási betegség; NSAID = (non-steroid antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő szer; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénasszociált molekuláris mintázat; PAPA = pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne; PFAPA = (periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthosus stomatitis) periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel; PYD = (pyrin domain) pyridomén; SAA = szérumszisztémás amyloid-A; SAID = (systemic autoinflammatory syndrome) szisztémás autoinflammációs szindróma; SAVI = (STING associated vasculopathy with onset in infancy) STING-asszociált vasculopathia csecsemőkori kezdettel; SOJIA = (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis) szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritis; STING = stimulator of interferon genes; sTNFR = (soluble TNFR) szolúbilis TNFR; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF = (tumor necrosis factor) tumornekrozis-faktor; TNFR = TNF-receptor; TRAPS = (TNF-receptor-associated periodic syndrome) TNF-receptor-asszociált periodikus szindróma

Az autoinflammációs szindrómák visszatérő lázzal, szisztémás gyulladási tünetekkel jellemezhető kórképek. Az első, visszatérő lázzal, végtagi és hasi fájdalommal szenvedő beteggel kapcsolatos esetismertetés a XIX. század elejéről, *Heberdentől* származik [1]. *McDermott és mtsai* 1999-ben familiaris autoinflammációs szindróma (FAIS) néven genetikailag meghatározott új gyulladási betegségcsoportot ismertek fel [2]. Ma közel 30 monogénes, lázzal kísért szisztémás autoinflammációs szindróma (SAID) ismert.

A lázszindrómák rendszerint gyermekkorban kezdődnek, de atipikus formák felnőttkorban is jelentkezhetnek [3]. Az egész életen át tartó betegségre a visszatérően

megjelenő, többnyire lázzal és szisztémás gyulladási tünetekkel kísért epizódok jellemzőek, amelyeket tünetmentes időszakok követnek. A láz azonban nem minden szindróma obligát tünete. Jellemző tünetek a bőrkiütés, a serositis, az arthritis, a meningitis és az uveitis. Lymphadenopathia és splenomegalia szintén előfordulhat, a hosszan fennálló betegségaktivitás során szekunder amyloidosis, ízületi destrukció és neurológiai károsodás alakulhat ki. Az epizódok során a szérumban a gyulladási laboratóriumi paraméterek, mint C-reaktív protein (CRP), szérumszisztémás amyloid-A (SAA), a fibrinogénszint emelkedése észlelhető, ami a tünetmentes időszakban normalizálódhat.

Az epizodikus jelentkező láz mellett a tünetek nem specifikusak, így a diagnózis sok beteg esetében akár éveket késhet. A diagnózisban segítségül szolgál a tüneti napló, amely rögzíti a lázas intervallumok jelentkezési idejét, időtartamát és a társuló klinikai tüneteket. A leggyakoribb autoinflammációs szindrómák esetén már validált kritériumrendszerek segítik a helyes diagnózist (1. táblázat) [4]. Visszatérő láz esetén az infekciós, autoimmun eredet, illetve a malignitás kizárása alapvető fontosságú (2. táblázat). A molekuláris genetikai vizsgálatok a klinikai diagnózis megerősítését szolgálják [5].

Az elmúlt három évtized során a kórképek hátterében álló mechanizmusok molekuláris és genetikai kutatásának fejlődése lehetőséget nyújtott az egyes kórképek elkülönítésében, elősegítve a korábbi diagnózist és a specifikus terápia alkalmazását.

Patomechanizmus

A kórképek patomechanizmusában a veleszületett immunitás zavara áll, az autoimmun betegségre jellemző autoantitest-képződés, T-sejt-aktiváció nem mutatható ki. A szervezet „minor” stimulusokra is fokozott és elhúzódozó gyulladási reakcióval válaszol, mivel az inflammasomarendszer működése kóros. Az inflammasoma-

1. táblázat | A PRINTO/Eurofever klasszifikációs kritériumrendszere [4]

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Tünet	pont	Tünet	pont	Tünet	pont	Tünet	pont
Időtartam ≤2 nap	9	≤2 éves kor	10	Urticaria	25	Periorbitalis oedema	21
Mellkasfájdalom	13	Aphthosus stomatitis	11	Sensoneuralis		Időtartam ≥6 nap	19
Hasi fájdalom	9	Lymphadenopathia/		halláscsökkenés	25	Migráló rash	18
Mediterrán eredet	22	splenomegalia	8	Conjunctivitis	10	Izomfájdalom	6
Aphtha hiánya	9	Fájdalmas nyirokcsomó	13	Exsudatív pharyngitis		Családi anamnézis	7
Urticaria hiánya	15	Állandó hasmenés	20	hiánya	25	Hányás hiánya	14
Nyaki lymphadenopathia hiánya	10	Mellkasi fájdalom hiánya	11	Hasi fájdalom hiánya	15	Aphtha hiánya	15
6 napon túl fennáll	6						
Valószínű diagnózis:	≥60	Valószínű diagnózis:	≥42	Valószínű diagnózis:	≥52	Valószínű diagnózis:	≥43

CAPS = cryopyrinasszociált periodikus láz szindróma; FMF = familiaris mediterrán láz; MKD = mevalonát-kináz-deficientia; TRAPS = TNF-receptor-asszociált periodikus szindróma

2. táblázat | A visszatérő lázas betegségek differenciáldiagnosztikája gyermekkorban

Betegségcsoport	Kórokozó és betegségek
Fertőzés:	
– bakteriális	– Brucellosis, endocarditis, fogabszcessus, <i>Borrelia</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> , nontuberculosus mycobacterium
– virális	– hepatitisvírusok, Epstein-Barr
– parazita okozta	– malária
Autoimmun betegség	Szisztémás lupus erythematosus, sarcoidosis, szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritis, vasculitis
Malignitas	Leukaemia, lymphoma, neuroblastoma
Egyéb	Hypothalamicus diszfunkció, IgG4-asszociált betegség, ciklikus neutropenia, Castleman-betegség

komplex központi felismerőegységét a NOD-szerű intracelluláris receptorok alkotják. Az idetartozó NALP3 (pyrin-domain containing protein-3) fehérje, más néven cryopyrin a baktériumok, a bakteriális RNS, az extracelluláris ATP és a húgysavkristályok által kiváltott inflammasomaaktivációban vesz részt. Az IL1 β inaktív prekurzor protein formájában szintetizálódik, és az IL1 β -konvertáló enzim hasítására válik aktív citokinmolekulává. A pleiotrop hatású IL1 β -citokinnek a láz kialakulásában, az IL6-termelésben, az endothelsejtek felszínén az adhézios molekulák expressziójában, a leukocyták extravasációjában, a csontreszorpcióban is szerepe van (1. ábra) [6].

Az autoinflammációs szindrómák körébe sorolt betegségeket a 3. táblázatban tüntettük fel.

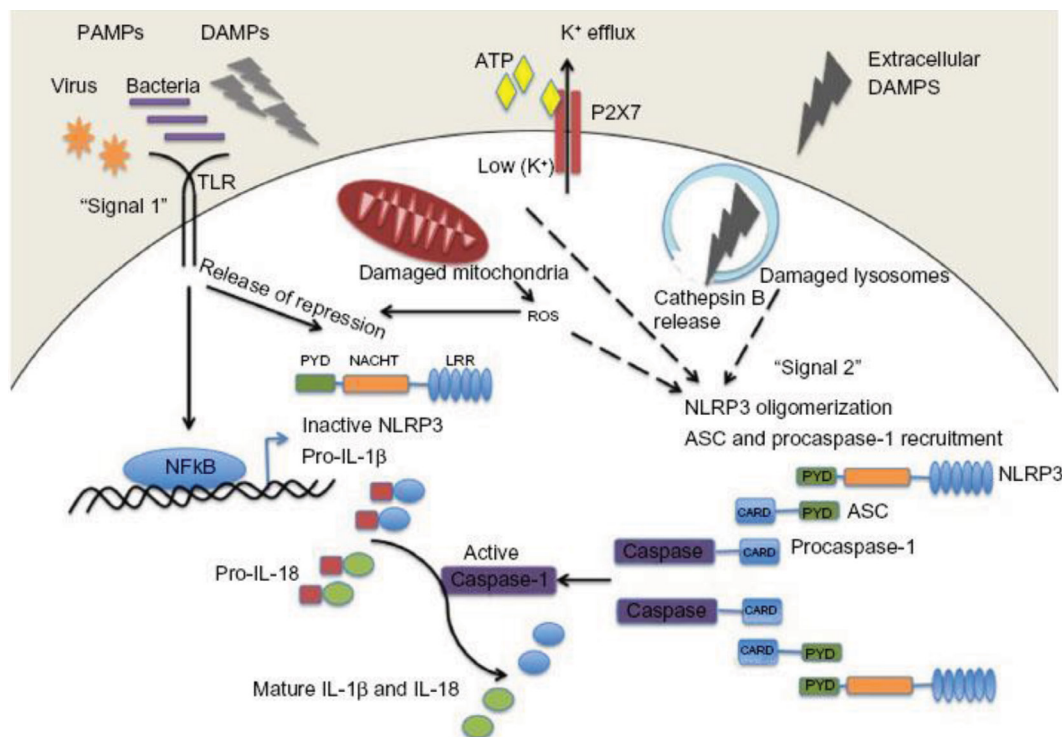
Az alábbiakban a leggyakrabban előforduló autoinflammációs szindrómák mellett néhány újonnan leírt kórképet ismertetünk.

Familiaris mediterrán láz szindróma

Az örökletes autoinflammációs szindrómák közül a leggyakoribb kórkép, autoszomális recesszív módon öröklik, de néhány család esetében autoszomális domináns öröklődésmentet is leírtak [7, 8].

A török vasculitisnek is nevezett kórkép elsősorban a mediterrán övezetben fordul elő, az arab, örmény, török populációban gyakoribb, de a migrációk révén világszerte elterjedt. A pontos prevalencia nem ismert, egyes populációkban a lakosság 1/3–1/6-a hordozza a mutációt.

A *MEFV* (Mediterranean fever) az IL1-molekula intracelluláris regulációjáért felelős pyrin/marenostrin fehérjét kódolja [9]. A 781 aminosavból felépülő fehérje a neutrophil és eosinophil granulocytákban, a monocytákban, makrofágokban, illetve a bőr, a peritoneum és a synovium fibroblastsejtjeiben expresszálódik. A pyrin fehérjét érintő mutáció az inflammasoma kóros működése révén fokozott IL1 β -szintézishez, NF κ B-aktivációhoz, illetve apoptózisgátláshoz vezet. A gén a 16-os kromoszóma 16p13.3-régiójában található, 10 exonból áll [9]. A kórképet okozó, jelenleg ismert közel 300 mutáció a teljes génen előfordulhat, a jellegzetes és súlyos klinikai tüneteket okozó mutációk a 10. exont érintik. A leggyakoribb mutáció a M694V [10]. Ezen génszakasz kódolja



1. ábra | Az inflammasoma működése [6]

3. táblázat | Autoinflammációs szindrómák

I. Öröklődő lázszindrómák
– Familiaris mediterrán láz (FMF)
– Hiper-IgD-szindróma (HIDS)
– Cryopyrinasszociált periodikus láz szindróma (CAPS)
– Tumornekrózisfaktorreceptor-asszociált periodikus szindróma (TRAPS)
II. Pyogen betegségek
– Pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne (PAPA)
– Interleukin-1-receptor-antagonista-deficientia (DIRA)
– Familiaris, visszatérő arthritis (FRA)
– Majeed-szindróma
– Krónikus rekuráló multifokális osteomyelitis (CRMO)
III. Granulomás betegségek
– Blau-szindróma, korai kezdetű sarcoidosis (BS, EOS)
– Familiaris granulomatosis arthritissel (FGA)
IV. Idiopathiás lázszindrómák
– Szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritis (SOJIA)
– Periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel (PFAPA)
– Schnitzler-szindróma
– Behçet-szindróma
– Köszvény
V. Psoriasisal jelentkező kórképek
– Interleukin-36-receptor-antagonista-deficientia
– CARD14-mediált psoriasis
VI. Interferonopathiák
– CANDLE-szindróma
– Nakajo–Nishimura-szindróma
– Aicardi–Goutières-szindróma
VII. Egyéb
– PLCγ2-asszociált-antitest-deficientia és immundiszregulációs szindróma

a pyrimolekula C-terminális részén elhelyezkedő B30,2/SPRY-domént, amely a kaszpáz-1 fehérjével lép interakcióba [11]. A genetikai vizsgálat alátámasztja a klinikai diagnózist, de a betegek közel 50–60%-ában a MEFV-génen mutáció nem mutatható ki [12, 13].

A klinikai tünetek 65–90%-ban 10–20 éves életkorban kezdődnek. A lázas periódus 1–3 napig tart, általában spontán jelentkezik, de kiválthatja infekció, menstruáció, emocionális stressz, hideghatás is. A tünetek irregulárisan jelentkeznek, a lázas periódusok között hónapok, évek telhetnek el. A láz 40 °C-ig terjed, és három napon belül spontán megszűnik. A betegek 95%-ában jelentkezik steril peritonitis hasi fájdalom képében, akut hasi kórkép tüneteit mutatva a betegek sebészeti beavatkozásra eshetnek át. A visszatérő hasi gyulladás adhéziók, fertilitási zavarok kialakulásához vezethet [14]. A jellemzően egyoldali mellkasi fájdalom a betegek közel felében fordul elő pleuritis következtében. Az elsősorban alsó végtagi, aszimmetrikus, nagy ízületeket érintő arthralgia, illetve arthritis a betegek 75%-ában jelentkezik. A destruktív arthritis ritka, elsősorban a sacroileacalis ízületeket érinti. Gyakori jelenség az alsó végtagokra lokalizálódó, fizikai megterhelést követően jelentkező myalgia. A kórképre jellegzetes bőrtünet, a betegek 12–40%-ában meg-

jelenő erysipeloid erythema az alsó végtagokra lokalizálódik. A perzisztáló splenomegalia gyakori fizikális vizsgálati lelet. A lázas periódusok során akut pericarditis, asepticus meningitis is jelentkezhet [15, 16].

A kórkép diagnózisa a jellegzetes klinikai tüneteken és családi anamnézisen alapul. A diagnosztikus kritérium rendszerét 1997-ben *Livneh és mtsai* írták le [17]. A major kritériumok között a visszatérően jelentkező láz mellett észlelhető arthritis vagy serositis, a kolchicinterápiára mutatott klinikai javulás és az amyloidosis szerepelnek. A minor kritériumok közé az elsőfokú rokonokban előforduló mediterrán lázat, az erysipelasszerű erythemát sorolják. Definitív diagnózis 2 major vagy 1 major és 2 minor kritérium, míg valószínűsíthető diagnózis 1 major és 1 minor kritérium esetén állítható fel. A genetikai vizsgálat a klinikai diagnózist megerősíti. Azon betegeknél, akiknél a genetikai teszt nem erősíti meg a klinikai kritériumrendszer alapján felállított diagnózist, a diagnózis megerősítése céljából 6 hónap kolchicinterápiát javasolnak. Amennyiben a lázas tünetek a kezelés hatására megszűnnek, illetve a kezelés felfüggesztését követően ismételtelen jelentkeznek, a FMF diagnózisa megerősítést nyer [18].

A gyulladáshoz vezető epizódokban leukocytosis, granulocytosis észlelhető, az akutfázis-fehérjék (CRP, SAA, fibrinogén), gyorsul a vérséjsüllyedés, amely csökkent mértékben, de a tünetmentes időszakban is perzisztálhat. A szérum-amyloid-A fontos paraméter a szubklinikai gyulladás, illetve a szekunder amyloidosis kialakulásának előjelzésében [18].

A kórkép kezelésében élethosszig tartó kolchicinadás szükséges. A gyermekkori dózis 0,02–0,03 mg/kg/nap, maximálisan 1,8–2,0 mg/nap dózis adható. Felnőttkorban a bevezető 1–1,2 mg napi dózis 2,0–2,4 mg napi dózissal emelhető, a klinikai tünetek függvényében. A kezelés a betegek 95%-ában hatékony, 60%-ában teljes remissziót eredményez, s hatékonyan bizonyult a szekunder amyloidosis kialakulásának megelőzésében is [19–21]. A betegek közel 5%-a kolchicinrezisztens, ezen betegek esetében hatékony lehet a biológiai terápia alkalmazása [22, 23].

A kórkép legsúlyosabb, a mortalitást meghatározó szövődménye a szekunder amyloidosis. Veseamyloidosis aszimptomás proteinuria, nephrosisszindróma képében jelentkezhet, amely terápia nélkül a proteinuria jelentkezését követő 2–13 évben progresszív veseelégtelenség kialakulásához vezet. Amyloiddepozíció alakulhat ki a lépben, a májban, a gastrointestinalis rendszerben és a szívben is. Az amyloidosis kialakulásában nem bizonyított az összefüggés a lázas periódusok súlyosságával és gyakoriságával [24].

Hiper-IgD-szindróma (HIDS)

Az 1984-ben elsőként holland betegeknél leírt autoszomalisan recesszív öröklődésű szindróma génjét, a *MVK*-t a 12-es kromoszóma rövid karján lokalizálták (12q24)

[25]. A mevalonát-kináz enzimet kódoló gén közel 70 mutációja ismert. Az enzim a peroxiszómában található, és a koleszterinszintézis első lépését katalizálja. Ez idáig nem ismert a mevalonsav proinflammatoricus szerepe, s nem ismert a kórkép nevét is adó emelkedett szérumszint oka sem.

A kórkép döntően az első életévben kezdődik. A lázas periódus rendszerint 3–7 napig tart, 4–8 hetente jelentkezik. A 40 °C-ig terjedő láz mellett gastrointestinalis tünetek (hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés), alsó végtagi, nem destruktív oligoarthritis, arthralgia jelentkeznek. A splenomegalia, illetve a betegek 90%-ában észlelhető fájdalmas, generalizált, elsősorban nyaki, axillaris, hasi nyirokcsomó-duzzanat segít elkülöníteni egyéb autoinflammatorikus kórképektől. Az acralis területeken jelentkező erythematous macularis rash mellett a törzsön, végtagokon maculopapulosus, urticariform exanthemák, erythema marginatum is jelentkezhet. A betegek felében szájnyalkahártya- vagy genitális fekély is előfordulhat [26]. Az attackok spontán is jelentkezhetnek, de azokat trauma, vakcináció és stressz is provokálhatja. Az életkor előrehaladtával a gyulladási periódusok száma általában csökken.

Lázás periódus során emelkedett gyulladási paraméterek, szérumszint észlelhető, amelyek a betegségmentes időszakban a normálértékre csökkennek. A rohamok alatt a vizelet mevalonsav-tartalma emelkedett. A szérumszint rohammentes időszakban is a normáltartomány 2,5-szeresére emelkedik, de a normális szérumszint nem zárja ki a kórképet. Az IgD-emelkedés mértéke nem mutat korrelációt a betegség súlyosságával, az enzimaktivitással. A betegek 64–80%-ában emelkedett IgA-szint észlelhető. A mevalonát-kináz-aktivitás 5–15% közötti.

A betegséget el kell különíteni a mevalonsav-ürítés zavarával jellemezhető anyagcsere-betegségtől, a mevalonsav-aciduriától (MA). Erre a kórképre a visszatérő láz, gastrointestinalis tünetek, nyirokcsomó-megnagyobbodás mellett súlyos fokú pszichomotoros retardáció, ataxia, növekedési zavar, cataracta, korai halál jellemző.

Genetikai vizsgálat atipikus vagy átfedő klinikai tünetek, illetve jellegzetes klinikai tünetek mellett észlelt normál-IgD-szint esetén javasolt. A negatív genetikai vizsgálat pozitív klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények mellett nem zárja ki a diagnózist [27].

A HIDS-betegség kezelése tüneti. A NSAID hatékonyan csökkenti a tüneteket, de az attackot nem szünteti meg, a lázas periódus kezdetekor alkalmazott kis dózisú szteroidkezelés a betegség súlyosságát és az időtartamát csökkenti. A kolhicin-, simvastatin-, talidomid-, intravenás immunglobulininterápiával kapcsolatos tapasztalatok ellentmondóak. Legújabb kedvező eredményekről számoltak be IL1 β -ellenes terápiával kapcsolatban [21].

Tumornekrózisfaktorreceptor-asszociált periodikus szindróma (TRAPS)

A szolubilis TNF-receptor (sTNFR) fiziológiás szerepét mutatja a TNF-asszociált periodikus szindróma (TRAPS) ritka autoszomális domináns betegség, amely a TNF-receptor 55 kDa méretű alegységének mutációja és funkcionális zavara miatt alakul ki.

A szindrómát elsőként 1982-ben Williamson írta le egy népes ír-skót származású családnál.

A mutáció a 12 kromoszómán elhelyezkedő (12p13) 55 kDa-s TNF-receptor génjét, a *TNFRSF1A*-t érinti. A 10 exonból álló gén esetén az ismert 46 mutáció a leggyakrabban az extracelluláris domén citokingazdag régiójának kódolásáért felelős 2., 3., 4. exont érinti. A klinikai tünetek és a genetikai mutációk között korrelációt nem mutattak ki, de a szekunder amyloidosis gyakrabban alakul ki, ha a mutáció a ciszteinben gazdag domént érinti. A „shedding” hipotézis szerint az extracelluláris domént érintő mutáció elégtelen receptorleválást okoz, ami TNF-receptoron keresztüli fokozott, elhúzódó szignált, illetve csökkent szolubilis TNF-receptor-szintet előidézve fokozza a gyulladási reakciót. A mutáció következtében károsodik a TNF α indukálta apoptózis is, ami elsősorban a neutrophil granulocytákat érinti. A „receptoraggregációs” hipotézis szerint a mutáns receptorok aggregátumokat képezve felhalmozódnak a citoplazmában és az endoplazmatikus reticulumban, az egymással összekapcsolódó aggregátumok IL1 β -termelést indukálnak.

A tünetek a leggyakrabban az első évtizedben kezdődnek, 1%-ban 30 éves kor felett. Az évente 2–6 alkalommal visszatérő lázas periódusokat provokáló tényezők is kiválthatják, például infekció, emocionális stressz, fokozott fizikai munka, de spontán is jelentkezhet.

Jellegzetes az elhúzódó, 1 héten túl (átlagosan 1–4 hét) is fennálló lázas állapot. A szem érintettsége (periorbitalis oedema, conjunctivitis, uveitis) jellegzetes, a betegek 60–85%-ában az alsó végtagokat érintő centrifugálisan terjedő myalgia és erythema jelentkezik. Gyakori tünet a hasi fájdalom, hányás hátterében álló steril peritonitis, illetve a pericarditis, a pleuritis miatt fellépő mellkasi fájdalom. Ritkábban az alsó végtagi nagy ízületeket érintő arthralgia, illetve monarthrit is jelentkezhet [28]. A cisztein-gazdag régiót érintő mutáció esetén 24%-ban, noncisztein-mutáció esetén a betegek 2 százalékában kell számolni amyloidosis kialakulásával [29].

A lázas periódus alatt emelkedett gyulladási paraméterek, anaemia, thrombocytosis, leukocytosis észlelhető, gyakori a poliklonális immunglobulinszaporulat, különösen IgA-reprezentált. A gyulladási paraméterek a tünetmentes időszakban is pozitívak. A csökkent szolubilis tumornekrózisfaktorreceptor-szint a szérumban a differenciáldiagnózist segítő laboratóriumi eltérés.

A NSAID-, illetve a glükokortikoidterápia mérsékli a klinikai tüneteket, de nem csökkenti a gyulladási periódusok számát, illetve az amyloidosis kialakulását. Gyakori és súlyos gyulladással járó klinikai tünetek esetén bio-

lógiai terápia bevezetése javasolt. TNF α -blokkoló, etanerceptterápia kapcsán a gyulladáshoz tartozó időszakok számának, súlyosságának és az amyloidosis súlyosságának a csökkenését észlelték, ma azonban elsősorban az IL1-ellenes terápia hatástalansága vagy intoleranciája esetén javasolják [21, 30].

Cryopyrinasszociált periodikus láz szindróma (CAPS)

CAPS, más néven hideg indukálta autoinflammációs szindrómákhoz, cryopyrinopathiákhoz a régebben különálló kórképekként leírt, ma már ismertén ugyanazon betegséghez tartozó 3 különböző súlyosságú kórkép, a familiaris hideg autoinflammációs szindróma (FCU, FCAS); a Muckle–Wells-szindróma és a krónikus infantilis neurológiai, bőr- és ízületi, neonatalis kezdetű multiszisztémás gyulladáshoz tartozó betegség (neonatal-onset multisystem inflammatory disease [NOMID]; chronic infantile-onset neurologic cutaneous articular [CINCA]) tartozik [31].

A kórképek hátterében az 1. kromoszóma 1q44-es régiójára lokalizált *CIAS1*-gén mutációja áll. Eddig 50 mutáció ismert. A gén a cryopyrint, más néven NALP3-, PYPAF1-, NLRP3-fehérjét kódolja, mely immunsejteken és chondrocytán expresszálódik. A cryopyrin egy N-terminális PYRIN-doménből, centrális, nukleotidkötő NACHT-doménből és karboxiterminális leucingazdag helyből (LRR) áll. A legtöbb mutáció a NACHT-domént kódoló 3. exont érinti. A cryopyrin a patogének és egyéb, a sejtre veszélyt jelentő szignálok felismerésében, pyrindoménje révén adaptor proteinnel kapcsolódva a cryopyrin inflammasomaképzésében vesz részt, ami a kaszpáz-1-rendszer aktiválódásán keresztül IL1 β -aktivációt idéz elő. A mutációk fokozott kaszpáz-1-aktivációhoz, fokozott IL1 β -szekrécióhoz vezetnek [32].

A három autoszomális domináns öröklésmenetet mutató kórkép az átfedő klinikai tünetek megjelenése ellenére klinikailag jól elkülöníthető egymástól.

Familiaris hideg autoinflammációs szindróma (FCAS)

A betegek esetén hidegexpozíciót követően urticariaszzerű rash, láz, arthralgia jelentkezik, melyet fejfájás, conjunctivitis, extrém szomjúság, izzadás és hányinger kísérhet. A tünetek hidegexpozíciót követően 1–2 órával, maximum 8 órán belül alakulnak ki, 24 órán belül oldódnak. Lokalizált hideghatás a szerzett hideg urticariával ellentétben nem provokálja a tüneteket. A klinikai tünetek 96%-ban az első életévben jelentkeznek. Amyloidosis ritkán alakul ki.

Muckle–Wells-szindróma

A kórkép serdülőkorban, fiatal felnőtt korban jelentkezik. A klinikai tünetek a FCAS-nál leírtakhoz hasonlóak,

de kiváltó tényező a hideghatáson túl a stressz, a fáradtság, a meleg is lehet. A 24–36 óráig tartó láz mellett urticariform exanthemák, conjunctivitis, szájnnyálkahártya- és genitális fekélyek is előfordulhatnak. Arthralgia, myalgia gyakran, arthritis ritkán jelentkezik. A betegek 2/3-ában sensoneuronális halláscsökkenés, majd sükettség alakul ki, amyloidosis a felnőtt betegek 20–40%-ában fordul elő.

CINCA/NOMID

A CAPS legsúlyosabb formája. Újszülöttkortól testszer- te előforduló állandó jellegű bőrtünetek jelentkeznek, a lázas állapot intermittáló jellegű. A betegek 2/3-ában arthralgia, nonerozív arthritis jelentkezik, közel 60%-ukban súlyos, destruktív ízületi gyulladás, irregularis ossificatio észlelhető. A korai epiphyseális csontosodás a térd, a boka, a könyök, a csukló ízületeiben súlyos ízületi deformitáshoz vezet. A központi idegrendszer érintettsége nagyon gyakori, a krónikus asepticus meningitis részeként fejfájás, papilloedema, epilepszia, spasticus diplegia, cerebralis atrophia, mentális retardáció alakul ki. A krónikus intracranialis nyomásfokozódás miatt jellegzetes koponyadeformitás alakul ki: macrocephalia, előugró homlokcsont észlelhető. A betegek 60%-ában uveitis észlelhető. A későbbiekben percepcióssükettség, amyloidosis, malignitas alakul ki. Kezeletlen esetekben a felnőttkor elérése előtt a mortalitás 20%.

CAPS diagnózisa felállítható, ha emelkedett szérumgyulladáshoz tartozó paraméter (CRP, SAA) mellett az alábbi 6 tünet közül kettő pozitív:

1. urticaria
2. hideg provokálta epizódok
3. sensoneuronális halláscsökkenés
4. musculoskeletális tünetek
5. krónikus asepticus meningitis
6. csontrendszeri eltérések [33].

A diagnózis megerősítésére genetikai vizsgálat javasolt.

A szérumban az akutfázis-fehérjék szintje jellegzetesen tartósan emelkedett. A kórképek terápiajában a biológiai terápia elfogadott. Az IL1-receptor-antagonista anakinra hatásos, mely az amyloidosis kialakulására, a látás- és hallásvésztesre is kedvező hatású. Eredményes kezeléssel számoltak be IL1 β -antagonista rilonacept-, illetve IL1 β -receptor-ellenes canakinumabterápiával kapcsolatban is. A prognózis FCAS esetén kedvező, MWS és NOMID esetén a kimenetelt az amyloidosis, illetve a neurológiai szövődmények határozzák meg [34].

Interleukin-1-receptor-antagonista-deficientia (DIRA)

A kórkép kora gyermekkorban jelentkezik láztalan állapotban, diffúz, pustulosus bőrtünetek, steril osteomyelitis, periostitis klinikai tüneteivel. Az autoszomális re-

cesszív módon öröklődő kórkép hátterében az interleukin-1-receptor-antagonista gén (*IL1RA*) mutációja áll. Rekombináns IL1-receptor-antagonista kezeléssel a kórkép jól gyógyítható [35].

Pyogen, steril arthritis, pyoderma gangrenosum és acne szindróma (PAPA)

A ritka, autoszomális dominánsan öröklődő kórkép prevalenciája ismeretlen. Az érintett gén a 15-ös kromoszómán helyeződik el, a CD2-antigén-kötő-fehérje-1-et kódolja. A mutáns fehérje megnövekedett kötési affinitást mutat a pyrinnel szemben, ezáltal fokozza az IL1 β -termelését. Az élet első évtizedében jelentkező kórképre a visszatérő súlyos cysticus formájú acne, destruktív, nonaxial arthritis és elsősorban az alsó végtagon kialakuló ulceratív bőrlégség, a pyoderma gangrenosum jellemző. A terápiában izotretionin, intraartikuláris és szisztémás szteroidkezelés és anti-TNF α - (etanercept, infliximab), IL1-receptor-antagonista (anakinra) kezeléssel vannak kedvező tapasztalatok [36].

Familiaris granulomatosis arthritis (FGA)

Az 1985-ben leírt kórkép csoportjába a Blau-szindróma és a korai kezdetű sarcoidosis tartozik. Ritka, autoszomális dominánsan öröklődő kórkép esetén a kaszpázto-borzó domént (*CARD15/NOD2*) érintő, eddig 12 ismert mutáció során egy 1040 aminosavból álló nukleotidkötő helyet kódoló fehérje funkciójának zavara áll. A mindkét nemet érintő kórkép 4 éves kor előtt kezdődik papulosus, erythemás, néha ichthyiform kiütéssel, szimmetrikus, elsősorban a nagy ízületeket érintő polyarthritis-szel, tenosynovitis-szel. A későbbi életkorban visszatérő bilaterális uveitis, conjunctivitis, synechia, cataracta, glaucoma alakul ki, a betegek 40%-ában súlyos látásromlást okozva. Camptodactylia, láz, centrális neuropathia előfordulhat. A bőr, illetve a synovium szövettani vizsgálata során el nem sajtosodó granulomák észlelhetők [37, 38]. A laboratóriumi eredmények közül emelkedett gyulladásos paraméterek, thrombocytosis észlelhető. Kezelése nem megoldott, a glükokortikoid-, metotrexát-, ciklosporin-, etanerceptkezeléssel vannak kedvező tapasztalatok. A súlyos formájú uveitis esetén jó terápiás választ észleltek infliximabkezeléstől.

Krónikus atípusos neutrophil dermatosis lipodystrophiával és emelkedett testhőmérséklettel (CANDLE)

Az interferonopathiák közé tartozó kórkép hátterében a proteosoma-alegység-beta-8 típusú (PSMB8) fehérjét érintő mutáció áll. A visszatérő láz mellett annularis erythema, erythema nodosum-szerű panniculitis, szemhéjoedema, hepatomegalia, a kis ízületeket érintő arthritis, a basalis ganglionokban jelentkező kalcifikáció észlel-

hető [39]. A kórkép kezelése nem megoldott, szisztémás gyulladást csökkentő, illetve biológiai terápiás szerek sem bizonyultak hatékonynak. A mortalitás magas.

STING-asszociált vasculopathia csecsemőkori kezdettel (SAVI)

A betegség hátterében a vírusok, illetve baktériumok DNS-e által stimulált interferon- γ -út vonal aktivációjában szerepet játszó transzmembránfehérjét kódoló gén mutációja észlelhető. A kora gyermekkorban jelentkező betegségre a bőrereket érintő vasculitis (telangiectasia, pustulosus és ulceratív kiütések), progresszív interstitialis tüdőbetegség kialakulása jellemző. A kórkép kezelésében a Janus-kináz (JAK)-inhibitor baricitinib hatékony [40].

Az autoinflammációs kórképek közül a gyakorló orvos az ismeretlen etiológiájú kórképpel, a PFAPA-val találkozhat a leggyakrabban.

Periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel (PFAPA)

Az 1987-ben Marschall-szindrómaként leírt kórkép világszerte elterjedt, viszonylag jóindulatú gyermekkori betegség. A 3–8 hetente, elsősorban a 2–5 éves gyermekekben jelentkező betegséget 3–6 napig tartó lázas állapot, pharyngitis, nyaki nyirokcsomó-duzzanat, aphthosus stomatitis, hasi fájdalom, arthralgia, myalgia jellemzi [41]. A gyermekek többsége 2–6 évig tartó betegséget követően remisszióba kerül. A kórkép genetikai háttere nem ismert. Kezelésében a kis dózisú szteroid alkalmazása terjedt el, de a profilaktikus D-vitamin és a tonsillectomia is jótékony hatású.

Esetismertetés

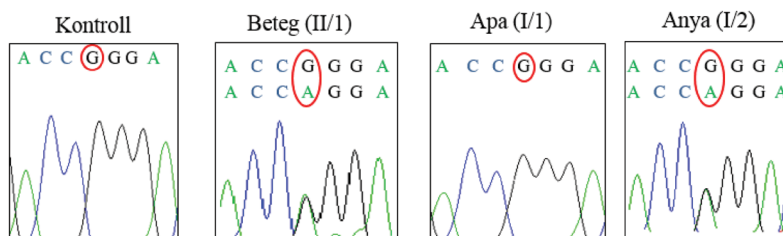
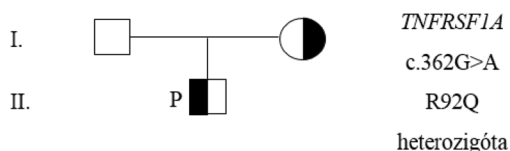
A jelenleg 16 éves fiúgyermek perinatalis adaptációja rendben zajlott. A családban krónikus betegség nem fordult elő. 2015. 12. 02-án került felvételre a területileg illetékes megyei kórház intenzív osztályára fokozódó, nyomó jellegű mellkasi panasz, légszomj, alsó végtagokra lokalizálódó arthralgia tüneteivel. Az obes testalkatú, subfebrilis (T: 37,6 °C) gyermek fizikális vizsgálati leletéből halk, tachycard szívhangok, enyhe hepatomegalia, tachydyspnoe, maszkon keresztül adott oxigén dependencia, mindkét szemhéjra lokalizálódó oedema emelhető ki. A laboratóriumi vizsgálatok normális procalcitonin-értéket és emelkedett akutfázisfehérje-értéket (CRP: 105 mg/l) mutattak. Echokardiográfiás vizsgálat során tággabb bal szívfél, közepes mennyiségű pericardialis folyadékgyülem (a bal kamra mellett 6 mm, a jobb kamra és a pitvar körül 8–10 mm) ábrázolódott. Mellkas-röntgenvizsgálat során megnagyobbodott szív látható. A panaszok hátterében az infekciós eredetet kizárták. Intravénás szteroid, NSAID, illetve húgyhajtó hatására a

panaszok 10 nap alatt szűntek meg, a kontroll kardiológiai vizsgálat során minimális mennyiségű pericardialis folyadék ábrázolódott. A szteroidkezelés leépítését követően 2016. 01. 26-án subfebrilitas mellett fokozódó mellkasi fájdalom jelentkezett. A laboratóriumi vizsgálatok során emelkedett CRP-értéket észleltek. Echokardiográfias vizsgálattal közepes fokú pericarditist találtak pericardialis tamponádra utaló jel nélkül. A visszatérő subfebrilitas és serositis háttérében immunológiai betegség lehetősége merült fel. Autoimmun szerológiai eredményei közül enyhe antinukleárisantitest- (ANA: 1 : 40) pozitivitas, illetve autoimmun thyreoiditisre utaló laboratóriumi eltérés ábrázolódott. A vizsgálati eredmények alapján a panaszok háttérében szisztémás autoimmun betegség kizárható volt. Az ismételten jelentkező epizódusok során végzett vizsgálatokon a szérum-amyloid-A (SAA)-érték jelentős emelkedését észleltük (45,4 mg/dl, normál: 0–0,5 mg/dl).

Az epizodikusan visszatérő subfebrilitas mellett jelentkező pericarditis háttérében autoinflammációs szindróma, FMF, illetve TRAPS lehetősége merült fel, ezért genetikai vizsgálatot végeztünk.

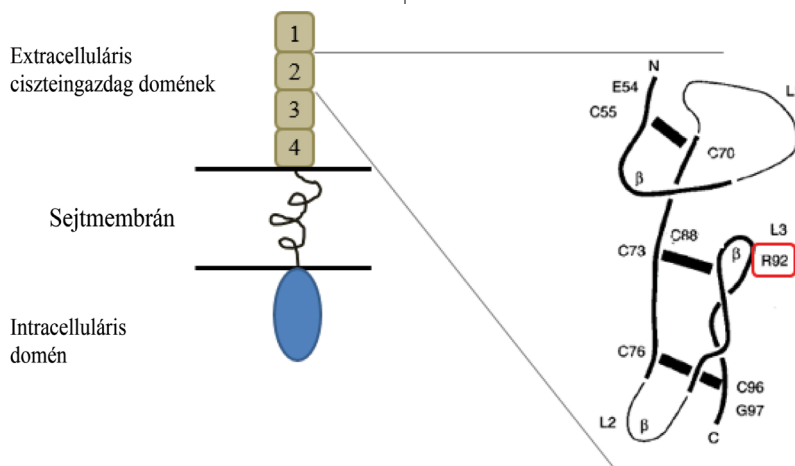
A vizsgálat során a beteg és a családtagok vérmintájából Sanger-szekvenálással határoztuk meg a *MEFV*-gén promoter 1–10. exonjának és exon-intron határoknak, valamint a *TNFRSF1A*-gén 1–10. exonjának és exon-intron határoknak a nukleotidsorrendjét. A kapott szekvenciákat internetes adatbázisokban található, normál-, vad típusú szekvenciával vetettük össze (Ensembl: ENST00000219596, ENST00000162749).

A molekuláris genetikai vizsgálatnál a *MEFV*-génnel nem volt kimutatható patogén genetikai eltérés. A *TNFRSF1A*-gén mutációanalízise során egy nukleotidcserét (c.362G>A) azonosítottak heterozigóta formában (2. ábra). A családtagok vizsgálatakor az édesapa mintájában nem volt kimutatható a c.362G>A-mutáció, az édesanya esetében azonban heterozigóta formában szintén jelen volt a nukleotidcseré (2. ábra). A c.362G>A-mutáció következtében arginin helyett glutamin kódolódik a protein 92-es aminosav-pozíciójában (Arg92Gln). Az Arg92-aminosav a TNF-receptor-1-protein második extracelluláris ciszteingazdag doménjén (CRD2) helyezkedik el (3. ábra). A klinikai tünetek és a genetikai vizsgálat eredménye alapján TRAPS diagnózisát állítottuk



2. ábra | Családfa és a *TNFRSF1A*-gén molekuláris genetikai vizsgálatának eredménye. Az elektroferogram szemlélteti a c.362G>A heterozigóta mutációt a beteg (II/1) és az édesanya (I/2) esetében

A = adenin; C = citozin; G = guanin; T = timin



3. ábra | A tumornekrózisfaktor-receptor-család tagjának, az 1A-proteinnek a szerkezete és a R92Q mutáció elhelyezkedése

fel. A vizsgálati eredmény alapján egyedi méltányossági engedélyt követően subcutan etanerceptkezelést vezetünk be 2017. februárban. A szérumszint meghatározására nem volt lehetőségünk, de a gyermek a kezelés mellett panaszmentes, ami megerősíti a diagnózist. Az anya esetében a tünetmentességet inkomplett penetrancia magyarázhatja.

A gyermeknél is észlelt Arg92Gln-mutációt elsőként *Aksentijevich és mtsai* írták le 9 TRAPS-os betegben [42]. Egy nemrégiben készült tanulmány szerint az Arg92Gln-mutáció erősebb kölcsönhatást idéz elő a TNF-receptor-1 és a TNF között, ami a TNF-mediált útvonalak fokozódását okozza [43]. A különböző fajokból származó TNF-receptor-1-fehérjeszekvenciák összehangolása azt mutatta, hogy a 92-es aminosav erősen konzervált az evolúció során. Lényeges tudni, hogy az Arg92Gln heterozigóta mutáció az egészséges populációban 5% allélfrekvenciával is kimutatható genetikai eltérés [44]. Számos tanulmány arról is beszámol, hogy az Arg92Gln-mutációnak szerepe van a multifaktoriális gyulladásos állapotok, például az AA-amyloidosis, a juvenilis idiopathiás arthritis kialakulásában, a Behçet-kór thrombosissal járó állapotaiban, az idiopathiás visszatérő pericarditisben, myocardialis infarctusban és sclerosis multiplexben [41, 44–47]. Fontos figyelembe venni, hogy a penetranciabeli eltérés és a genetikai heterogenitás két specifikus jelenség az autoszomális domináns betegségekben, és a környezeti faktorok szintén fontos szerepet játszhatnak a klinikai heterogenitásban [48, 49].

Következtetések, javaslatok

Az autoinflammációs kórképek ritkán előforduló betegségek, de a korai diagnózis és a kezelés mielőbbi beállítása kulcsfontosságú a jobb életminőség és a hosszú távú szövődmények megelőzése szempontjából is. A visszatérő lázas betegség hátterében álló fertőző, autoimmun, illetve malignus kórképek kizárását követően a pontos anamnézis, a jellegzetes fizikális vizsgálati és laboratóriumi eltérések segíthetik a klinikust a diagnózisban. Az átfedő klinikai fenotípusok miatt genetikai vizsgálat elvégzése is szükséges.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása anyagi támogatás nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. B.: A kézirat megfogalmazása. T. B.: A genetikai vizsgálat elvégzése, illetve a genetikai eredmény megszozegezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Heberden W. Commentaries on history and care of disease. T. Payne, London, 1802; p. 151.
- [2] McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133–144.
- [3] Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 202–205.
- [4] Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 395–398.
- [5] Jamilloux Y, Belot A, Magnotti F, et al. Geoepidemiology and immunologic features of autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017 Jun 3. doi: 10.1007/s12016-017-8613-8. [Epub ahead of print]
- [6] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2015; 8: 15–27.
- [7] Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue – a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 209–213.
- [8] Stoffels M, Szperl A, Simon A, et al. *MEFV* mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 455–461.
- [9] French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997; 17: 25–31.
- [10] Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9: 473–483.
- [11] Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase 1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9982–9987.
- [12] Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 31–37.
- [13] Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, et al. Monogenic autoinflammatory diseases with Mendelian inheritance: genes, mutations, and genotype/phenotype correlations. *Front Immunol*. 2017; 8: 344.
- [14] Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, et al. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever – are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36: 316–321.
- [15] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 1447–1453.
- [16] Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013; 2013: 1–15.
- [17] Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1879–1885.
- [18] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 644–651.
- [19] Ozkaya N, Yalçinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2003; 22: 314–317.
- [20] Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: S77–S86.

- [21] Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 678–685.
- [22] Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1898–1901.
- [23] Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 684–690.
- [24] van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005; 5: 87–98.
- [25] van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, et al. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol.* 2013; 147: 197–206.
- [26] van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al., International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 301–310.
- [27] Di Rocco M, Caruso U, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency in a child with periodic fever and without hyperimmunoglobulinaemia D. *J Inher Metab Dis.* 2001; 24: 411–412.
- [28] Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EURO-TRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EURO-TRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 2160–2167.
- [29] Aksentjevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in *TNFRSF1A*, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 301–314.
- [30] Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 908–913.
- [31] Sarabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11: 827–835.
- [32] Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez AI, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol.* 2014; 15: 738–748.
- [33] Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 942–947.
- [34] Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1714–1719.
- [35] Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014; 65: 223–244.
- [36] Kechichian E, Haber R, Mourad N, et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol.* 2017; 56: 486–495.
- [37] Rosé CD, Aróstegui JI, Martín TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1797–1803.
- [38] Orbán I, Balogh Zs. Familial autoinflammatory syndromes. [Familiáris autoinflammatoricus szindrómák.] *Magy Immunol.* 2006; 5: 12–20. [Hungarian]
- [39] Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 895–907.
- [40] Kim H, Brooks KM, Tang CC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Nov 14. doi: 10.1002/cpt.936. [Epub ahead of print]
- [41] Wekell P, Karlsson A, Berg S, et al. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2016; 105: 1140–1151.
- [42] Aksentjevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in *TNFRSF1A*, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001; 2: 301–314.
- [43] Agulló L, Malhotra S, Fissolo N, et al. Molecular dynamics and intracellular signaling of the TNF-R1 with the R92Q mutation. *J Neuroimmunol.* 2015; 289: 12–20.
- [44] Poirier O, Nicaud V, Gariépy J, et al. Polymorphism R92Q of the tumour necrosis factor receptor 1 gene is associated with myocardial infarction and carotid intima-media thickness – the ECTIM, AXA, EVA and GENIC studies. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12: 213–219.
- [45] Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun.* 2004; 5: 289–293.
- [46] Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22: 1051–1058.
- [47] Goris A, Fockaert N, Cosemans L, et al. *TNFRSF1A* coding variants in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2011; 235: 110–112.
- [48] Rezaei N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multisystem disorder. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 773–777.
- [49] Maródi L. Modern view of primary immunodeficiencies. [A primer immunodeficienciák modern szemlélete.] *Orvostovábbképző Szle.* 2017; 24: 36–43. [Hungarian]

(Mosdósi Bernadett dr.,
Pécs, József A. u. 7., 7622
e-mail: mosdosi.bernadett@pte.hu)