

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Ν.Γ. ΕΥΑΓΓΕΛΑΤΟΣ
Π. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ
Λ. ΠΑΝΤΑΖΗ
ΑΘ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ
Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα είναι μια ομάδα γενετικώς καθοριζόμενων διαταραχών με βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τον υποτροπιάζοντα πυρετό και την προσβολή των ορογόνων υμένων. Τα τελευταία χρόνια με τις εξελίξεις στο πεδίο της μοριακής ιατρικής και της γενετικής έχει αποσαφηνιστεί μέρος του γενετικού υποστρώματος και των μεταβολικών οδών κάποιων από αυτά τα νοσήματα. Οι εξελίξεις στο πεδίο έρευνας των διαταραχών αυτών ίσως αποβούν ωφέλιμες και για άλλες, πιο συχνές διαταραχές, οι οποίες έχουν ίσως κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς με τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, όπως τα αυτοάνοσα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν βασικά στοιχεία από τη γενετική και την παθογένεια των διαταραχών αυτών καθώς και κάποια από τα νοσήματα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(2):130-137

Όροι ευρετηρίου: αυτοφλεγμονώδη, γενετική, παθογένεια, Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός, μη ειδική ανοσία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αυτοφλεγμονώδη νοσήματα» χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιας διακριτής ομάδας γενετικώς καθοριζόμενων διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής χωρίς όμως στοιχεία έκθεσης σε αυτοαντιγόνα. Οι διαταραχές εκδηλώνονται συχνά με πυρετό καθώς και φλεγμονώδη προσβολή συγκεκριμένων ιστών όπως οι αρθρώσεις, το δέρμα, το έντερο και οι οφθαλμοί. Ενώ, όμως οι κλινικές εκδηλώσεις των νοσημάτων αυτών είναι παρόμοιες με εκδηλώσεις νοσημάτων αυτοάνοσης αιτιολογίας, σε αντίθεση με τα τελευταία δεν παρατηρείται παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε αυξημένους

Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό»

τίτλους ή αντιγονοειδικά Τ λεμφοκύτταρα¹. Από την άλλη, το πρόθεμα «αυτό» χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει την απουσία εξωγενούς αιτιολογίας των διαταραχών. Παρόλα αυτά οι προσβολές πυροδοτούνται κάποιες φορές από ερεθίσματα όπως η θερμοκρασία, η φυσική άσκηση και το stress, τα οποία εμπλέκονται επίσης στην αιτιολογία κάποιων αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Ενώ λοιπόν τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα είναι σπάνια, η κατανόηση της παθογένειάς τους ενδέχεται να φωτίσει βασικούς μηχανισμούς μεσολάβησης της φλεγμονής και της μη ειδικής ανοσίας, οι οποίοι μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεια πιο συχνών διαταραχών². Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν βασικά στοιχεία από τη γενετική και την παθογένεια των διαταραχών αυτών καθώς και κάποια από τα νοσήματα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Οι εξελίξεις στον τομέα της γενετικής αυτών των νοσημάτων δεν περιλαμβάνουν μόνο την ανακάλυψη των υπεύθυνων γονιδίων αλλά και τη διευκρίνιση της σχέσης μεταξύ των διαφόρων μεταλλάξεων και συγκεκριμένων κλινικών εκδηλώσεων καθώς και τις αλληλεπιδράσεις τόσο σε επίπεδο γονιδίων όσο και σε επίπεδο πρωτεϊνών, που οδηγούν σε συγκεκριμένους φαινοτύπους και σε αυτές τις κλινικές εκφράσεις. Ιδιαίτερη δε αναφορά χρήζουν οι μελέτες που διεξάγονται για την πιθανή σχέση κάποιων από τα νοσήματα αυτά με αυξημένο κίνδυνο αμυλοείδωσης όπως έχει φανεί από κάποιες πρώτες αναφορές³. Η γενετική μελέτη ασθενών με πιθανό αυτοφλεγμονώδες νόσημα είναι πολύ σημαντική όχι μόνο λόγω των εξελίξεων στο σχετικό πεδίο που διευκολύνουν την εφαρμογή των σχετικών εξετάσεων, αλλά και επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοχημικοί δείκτες για τα νοσήματα αυτά. Η έρευνα στο πεδίο της μοριακής ιατρικής έχει προχωρήσει τόσο ώστε σήμερα να έχουν καταγραφεί στις σχετικές τράπεζες γενετικών δεδομένων περισσότερες από 50 μεταλλάξεις για τον οικογενή μεσογειακό

πυρετό, περισσότερες από 40 για το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS), περισσότερες από 35 για το σχετιζόμενο με την κρουοπυρίνη περιοδικό σύνδρομο (CAPS) και περισσότερες από 30 για το σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό (HIDS)⁴. Η ολοένα ευρύτερη χρήση των γενετικών μελετών έχει σαν αποτέλεσμα να τίθεται η διάγνωση των συνδρόμων που προκαλούν υποτροπιάζοντα περιοδικό πυρετό όχι μόνο σε ασθενείς εθνοτήτων όπου παραδοσιακά συμπεριλαμβάνονται στη διαφοροδιάγνωση και αυτά τα σύνδρομα. Έτσι η διάγνωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού δεν περιορίζεται πια σε ασθενείς που κατάγονται από τη λεκάνη της Μεσογείου ενώ και το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS) και το σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό (HIDS) φαίνεται να έχουν ευρύτερη κατανομή από ότι αρχικά πιστευόταν⁵⁻⁷.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί ασθενείς με μεταλλάξεις σε περισσότερα του ενός από τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην παθογένεια των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, με αποτέλεσμα σύνθετους φαινοτύπους και διαφορετική κλινική εικόνα και ανταπόκριση στη θεραπεία από τις κλασικές περιπτώσεις^{8,9}.

Παρά όμως τις εξελίξεις στο πεδίο της γενετικής των συνδρόμων κληρονομικού περιοδικού πυρετού πολλά ερωτήματα μένουν αναπάντητα. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που πληρούν τα κλινικά κριτήρια των διαταραχών αυτών δεν παρουσιάζουν κάποια από τις γνωστές μεταλλάξεις. Από την άλλη μεριά το θέμα της διεισδυτικότητας των σχετικών μεταλλάξεων υποδεικνύει με τη σειρά του ότι η στροφή της έρευνας στο επίπεδο των πρωτεϊνών ίσως πρόσφερε πολλά στη κατανόηση των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων¹⁰.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Στην ομάδα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων

περιελήφθησαν αρχικά τα σύνδρομα κληρονομικού περιοδικού πυρετού (Hereditary Periodic Fever syndromes-HPF) όπως ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF), το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS), το σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό (HIDS) και τα σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS)¹¹. Σταδιακά όμως ο όρος διευρύνθηκε για να συμπεριλάβει και νοσήματα, τα οποία είτε δεν εμφανίζουν οικογενή κατανομή, όπως ο περιοδικός πυρετός με αφθώδη στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα και αδενίτιδα (PFAPA), είτε δεν έχουν τον πυρετό σαν προεξάρχον σύμπτωμα όπως η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet¹². Η αποσαφήνιση της μοριακής βάσης των συνδρόμων κληρονομικού περιοδικού πυρετού είχε σαν αποτέλεσμα να έρθουν στην επιφάνεια δομικές ομοιότητες ή/και αλληλεπιδράσεις σε επίπεδο γονιδίων μεταξύ αυτών και άλλων γενετικών νόσων, όπως το σύνδρομο Blau και το σύνδρομο PAPA (άσηπτη πυογόνος αρθρίτιδα, γαργρινώδες πυόδερμα και ακμή), δεδομένα που οδήγησαν τους ερευνητές να υποθέσουν ότι και αυτά τα νοσήματα μπορούν να ενταχθούν στην κατηγορία των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων^{13,14}.

Προκειμένου να εξηγηθεί η απουσία αυτοαντισωμάτων ή αντιγονοειδικών Τ λεμφοκυττάρων, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε σε ενδεχόμενη απορρύθμιση του συστήματος της μη ειδικής φυσικής ανοσίας ως πιθανού κοινού παρονομαστή αυτών των διαταραχών. Το σύστημα της μη ειδικής ανοσίας, σε αντίθεση με την επίκτητη, απαντά ταχέως στη λοίμωξη κυρίως μέσω των ουδετερόφιλων και των μονοκύτταρων και χωρίς τη μεσολάβηση λεμφοκυττάρων ή παραγωγή αντισωμάτων¹⁵.

Οι διαταραχές του συστήματος της μη ειδικής ανοσίας που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων περιλαμβάνουν μη φυσιολογικές απαντήσεις σε σχετιζόμενα με παθογόνα μοριακά πρότυπα (PAMPs), ουδετεροφιλία στο αίμα και στους προσβεβλημένους ιστούς και απορρύθμιση των

φλεγμονωδών κυτταροκινών ή των υποδοχέων τους¹⁶. Αναλυτικότερα, η μη φυσιολογική απάντηση σε σχετιζόμενα με παθογόνα μοριακά πρότυπα φαίνεται να έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση Toll-like υποδοχέων και πλούσιων σε λευκίνη NACHT πρωτεϊνών (NACHT-Leukine Rich-NLR), όπως η κρουοπυρίνη και η NOD2. Όσον αφορά στα ουδετερόφιλα η εμπλοκή τους στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών υποδηλώνεται από την ανεύρεσή τους σε αυξημένα ποσοστά τόσο στο αίμα όσο και στους ιστούς των ασθενών με υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού κατά τη διάρκεια των κρίσεων και η επιστροφή τους σε φυσιολογικούς αριθμούς μεταξύ των υποτροπών. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με σχετιζόμενο με την κρουοπυρίνη περιοδικό σύνδρομο (CAPS), τα ουδετερόφιλα αυξάνονται στο περιφερικό αίμα μετά από έκθεση σε κρύο και επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από παρέλευση μερικών ωρών¹⁷. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο σε αυτές τις νόσους. Στοιχεία από τις μέχρι τώρα μελέτες αναδεικνύουν αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης (IL)-1β σε ασθενείς με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό (FMF) ή με το σχετιζόμενο με την κρουοπυρίνη περιοδικό σύνδρομο (CAPS), μάλλον μέσω επίδρασης των μεταλλαγμένων μορφών των πρωτεϊνών, πυρίνη και κρουοπυρίνη αντίστοιχα, στη ρύθμιση της κασπάσης-1, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της ιντερλευκίνης (IL)-1β^{18,19}. Η πυρίνη και η κρουοπυρίνη φαίνεται να συμμετέχουν επίσης και στη ρύθμιση της απόπτωσης, μιας ακόμα διαδικασίας που είναι σημαντική για τη φλεγμονή, ενώ σε κατάλληλα κυτταρικά περιβάλλοντα μπορούν είτε να ενεργοποιήσουν είτε να καταστείλουν τον NF-κΒ, ο οποίος συμμετέχει στην έναρξη και την καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας, φαινόμενα, τα οποία δε διαμεσολαβούνται από τις μεταλλαγμένες μορφές των πρωτεϊνών αυτών^{20,21}. Σε ασθενείς με το σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS) έχει ανευρεθεί αυξημένη ένταση ή διάρκειας σήμα μέσω του μεταλλαγμένου υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των

όγκων, γεγονός που υποδεικνύει τη συμμετοχή αυτών των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην παθογένεια αυτών των διαταραχών²².

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ομάδα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων παρουσιάζει διαταραχές της φυσικής ανοσίας, ενώ από την άλλη δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν προσβολή και της επίκτητης. Έτσι παρόλο που τα νοσήματα αυτά είναι σπάνια, η μελέτη τους και η διασάφηση της παθοφυσιολογίας τους ίσως είναι χρήσιμη για την κατανόηση της παθογένειας πιο συχνών διαταραχών.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Υπό τον όρο κληρονομικά σύνδρομα περιοδικού πυρετού, τα οποία συνιστούν το μεγαλύτερο μέρος των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, περιλαμβάνονται διαταραχές που χαρακτηρίζονται από ανεξήγητα επεισόδια πυρετού και εντοπισμένης φλεγμονής. Οι αρθρικοί υμένες και οι ορογόνοι αποτελούν συνήθεις στόχους με αποτέλεσμα αρθραλγίες και κοιλιακά άλγη. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ενίοτε δερματικά εξανθήματα και συμμετοχή από το νευρικό σύστημα. Παρακάτω θα παρατεθούν αδρά στοιχεία για κάποιες από τις οντότητες που ταξινομούνται στην ευρύτερη κατηγορία των κληρονομικών συνδρόμων περιοδικού πυρετού.

1. Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός αποτελεί ίσως το πρότυπο αυτών των διαταραχών, πιθανά λόγω της συχνότερης επίπτωσής του και της αρκετά εκτεταμένης μελέτης του σε γενετικό επίπεδο. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και τοπική φλεγμονώδη προσβολή των ορογόνων υμένων, των αρθρώσεων και του δέρματος και έχουν θεσπιστεί κριτήρια (Tel-Hashomer criteria) για την κλινική του διάγνωση. Τα επεισόδια πυρετού είναι δυνατόν να ξεκινάνε ήδη από τη βρεφική ηλικία, ενώ το 90% των ασθενών έχει προσβληθεί τουλάχιστον μία φορά μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Η συχνότητα των κρίσεων κυμαίνεται από μία κάθε λίγες ημέρες

μέχρι μεγάλα διαστήματα, έως και έτη ελεύθερα υποτροπών. Οι κρίσεις διαρκούν συνήθως λιγότερο από 72 ώρες, αν και η προσβολή των αρθρώσεων τείνει να διαρκεί ενίοτε περισσότερο, και αποδράμουν αυτόματα· η υποκλινική, όμως, φλεγμονώδης διαδικασία μπορεί να εμμένει προδιαθέτοντας κάποιους ασθενείς (κυρίως άνδρες με θετικό κληρονομικό ιστορικό και ομόζυγους για το M694V) στην ανάπτυξη AA αμυλοείδωσης. Οι κρίσεις είναι συνήθως απρόβλεπτες, κάποιοι όμως ασθενείς τις συνδέουν με παράγοντες όπως η φυσική άσκηση, το stress και η έμμηνος ρύση. Ο πυρετός (μέχρι σοβαρή υπερπυρεξία και πυρετικοί σπασμοί στα βρέφη) είναι το προεξάρχον και ενίοτε το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου. Κοιλιακό άλγος με μικρή ποσότητα εξιδρωματικού υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα και σπανιότερα ασκίτης και οξύ πλευριτικό άλγος με συνοδό πλευριτική συλλογή είναι τα αποτελέσματα της προσβολής των ορογόνων. Αρθρίτιδα, συνήθως μονοαρθρίτιδα των μεγάλων αρθρώσεων, χωρίς όμως ερυθρότητα ή αύξηση της θερμοκρασίας και με άσηπτο, πλούσιο σε πολυμορφοπύρρηνα αρθρικό υγρό και ερυσιπελατοειδής προσβολή του δέρματος συνθέτουν την κλινική εικόνα του συνδρόμου. Θεραπεία εκλογής θεωρείται η κολικίνη σε δόση 1-3mg ημερησίως, θεραπεία που αποτρέπει την εμφάνιση των κρίσεων αλλά και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αμυλοείδωσης^{23,24}. Το γονίδιο που φαίνεται ότι σχετίζεται με τη νόσο ονομάστηκε MEFV και ταυτοποιήθηκε το 1997. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 781 αμινοξέων, την πυρίνη, η οποία εκφράζεται κυρίως στα πολυμορφοπύρρηνα και σε ενεργοποιημένα από κυτταροκίνες μονοκύτταρα^{25,26}. Από μελέτες έχει φανεί ότι η πυρίνη έχει πιθανά έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο, ο οποίος δεν επιτελείται από τις μεταλλαγμένες της μορφές, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού²⁷.

2. Σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων περιοδικό σύνδρομο (TRAPS)

Το σύνδρομο TRAPS είναι αυτοφλεγμονώ-

δης διαταραχή γενετικής αιτιολογίας. Η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου TNFRSF1A με αποτέλεσμα διαταραχή του εξωκυττάριου τμήματος του τύπου 1 υποδοχέα του TNF και κληρονομείται κατά το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. Παρόλο που αρχικά η νόσος είχε περιγραφεί σε μια μεγάλη οικογένεια ιρλανδικής καταγωγής, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι έχει πολύ ευρύτερη κατανομή⁶. Οι κρίσεις αρχίζουν συχνά από την παιδική ηλικία και διαρκούν από λίγες ημέρες έως εβδομάδες. Πυρετός και προσβολή των ορογόνων με ανάλογη συμπτωματολογία αποτελούν, όπως και στην περίπτωση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού, τις κύριες εκδηλώσεις της νόσου. Η αρθρίτιδα είναι μη δι-αβρωτική, ασύμμετρη, μονοαρθρίτιδα συνήθως των μεγάλων αρθρώσεων. Την κλινική εικόνα συμπληρώνουν η προσβολή των οφθαλμών με επιπεφυκίτιδα ή/και περιοφθαλμικό οίδημα και η χαρακτηριστική φυγόκεντρος μεταναστευτική μυαλγία με συνοδό επώδυνο ερύθημα πιθανά λόγω ανάπτυξης μονοκυτταρικής περιτονίτιδας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αμυλοείδωσης ανέρχεται στο 15% πιθανά λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου της κυστεΐνης αν και ενοχοποιούνται και μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια. Ο ανταγωνιστής του TNF ετανερσέπτη (etanercept) ίσως έχει αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο προφίλ από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα γλυκοκορτικοειδή και έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο των υποτροπών και ίσως και της αμυλοείδωσης^{22,24,27}.

3. Σύνδρομο υπερέκκρισης IgD με περιοδικό πυρετό (HIDS)

Το σύνδρομο HIDS κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και έχει αυξημένη επίπτωση σε πληθυσμούς βορειοευρωπαϊκής καταγωγής. Η νόσος οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου (MVK) που κωδικοποιεί το ένζυμο μεβαλονική κινάση. Το ένζυμο καταλύει τη μετατροπή του μεβαλονικού οξέος σε 5-φωσφομεβαλονικό οξύ και εμπλέκεται στη σύνθεση της χοληστερόλης, της βιταμίνης D, των χολικών οξέων και των στε-

ροειδικών ορμονών. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το σύνδρομο δεν οφείλεται σε υπερέκκριση IgD καθώς υπάρχουν αρκετοί ασθενείς με την κλινική εικόνα του συνδρόμου και μετάλλαξη του γονιδίου (MVK), οι οποίοι όμως δεν παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα IgD^{28,29}. Οι βασικές εναλλακτικές υποθέσεις είναι ότι το σύνδρομο οφείλεται είτε σε συσσώρευση μεβαλονικού οξέος είτε σε έλλειψη ισοπρενοειδών, τα οποία συντίθενται φυσιολογικά μέσω της ίδιας μεταβολικής οδού^{30,31}. Από μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων, που περιείχαν είτε τη φυσιολογική είτε τη μεταλλαγμένη μορφή του ενζύμου, έχει φανεί ότι το μεταλλαγμένο ένζυμο χάνει με την άνοδο της θερμοκρασίας μεγάλο μέρος της δραστηριότητάς του, εύρημα που μπορεί να εξηγήσει την πυροδότηση του συνδρόμου μετά από εμβολιασμό ή λοίμωξη³². Οι κρίσεις αρχίζουν συνήθως από τη βρεφική ηλικία και διαρκούν από 3 ημέρες έως 1 εβδομάδα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από επώδυνη τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, αφθώδη έλκη και διάχυτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το οποίο μπορεί να προσβάλλει πέλματα και παλάμες. Σπανίως αναπτύσσεται πλευριτική συλλογή ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για ανάπτυξη αμυλοείδωσης²⁴. Η μέχρι τώρα θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου περιοριζόταν στη χορήγηση αντιπυρετικών και στη συμπτωματική αγωγή. Πρόσφατες μελέτες, που αφορούν στη χορήγηση σιμβαστατίνης, ετανερσέπτης ή anakinra, έχουν δει το φως της δημοσιότητας χωρίς όμως ακόμα σαφή αποτελέσματα^{30,33,34}.

4. Σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα-(CAPS)

Αυτή η ομάδα διαταραχών, γνωστές ως κρουπυρινοπάθειες, αποτελούνται από το οικογενές, αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (FCAS), το σύνδρομο Muckle-Wells (MWS) και την πιο σοβαρή νεογνική πολυσυστηματική φλεγμονώδη νόσο (NOMID). Τα τελευταία χρόνια έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 20 μεταλλάξεις του γονιδίου CIAS1, το οποίο κωδικοποιεί την κρουπυρίνη, μεταλλάξεις οι οποίες ευθύνονται

για αυτές τις τρεις διακριτές κλινικές οντότητες, οι οποίες κληρονομούνται κατά το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο³⁵⁻³⁷. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα ήδη από τη βρεφική ηλικία, εκτός από κάποιους ασθενείς με Muckle-Wells, οι οποίοι παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι την εφηβεία. Οι ασθενείς με το οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους παρουσιάζουν φρίκια, πυρετό, κεφαλαλγία, αρθραλγίες και μη κνηστώδες εξάνθημα παρόμοιο με ουρτικάρια μετά από έκθεση σε κρύο. Στη περίπτωση του συνδρόμου Muckle-Wells οι ασθενείς παρουσιάζουν παρόμοιο εξάνθημα, το οποίο όμως δεν σχετίζεται με το κρύο, καθώς και πυρετό, κοιλιακά άλγη, αρθρίτιδα, πόνους στα άκρα, επιπεφυκίτιδα και αργότερα νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Στην περίπτωση της νεογνικής πολυσυστηματικής φλεγμονώδους νόσου έχουμε επίσης προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και χρόνια άσηπτη μηνιγγίτιδα. Την κλινική εικόνα της διαταραχής συμπληρώνουν το εξάνθημα και η χαρακτηριστική αρθροπάθεια (πρώιμη οστεοποίηση της επιγονατίδας και των επιφύσεων των μακρών οστών με επακόλουθη οστική υπερτροφία). Τα αρχικά αποτελέσματα της θεραπείας των συνδρόμων αυτών φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά με τη χορήγηση anakinra σε ασθενείς με σύνδρομο Muckle-Wells³⁸⁻⁴¹.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα περισσότερα από τα νοσήματα που συγκροτούν την ομάδα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων παρέμεναν εν πολλοίς αδιάγνωστα λόγω της σπανιότητάς τους, της περίπλοκης κλινικής τους εικόνας και κυρίως λόγω της έλλειψης αξιόπιστων βιοχημικών δεικτών. Με τις εξελίξεις που σημειώνονται κάθε μέρα στο πεδίο της μοριακής ιατρικής έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος, τόσο στην αποσαφήνιση της γενετικής βάσης των διαταραχών αυτών, όσο και στην ανάδειξη πιθανών κοινών βιολογικών μηχανισμών με άλλα πιο συχνά νοσήματα. Η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών διαταραχών και η προσθήκη στη διαγνωστική φαρέτρα έγκυ-

ρων μεθόδων γενετικού ελέγχου θα αυξήσει τις πιθανότητες έγκαιρης και σωστής θεραπευτικής παρέμβασης για τους ασθενείς που πάσχουν από τέτοια σπάνια, μέχρι τώρα αδιάγνωστα και ενίοτε σοβαρά σύνδρομα.

ABSTRACT

Autoinflammatory disorders

N.G. Evangelatos, P. Konstantopoulou, L. Pantazi, Ath. Karagiannis, G. Vaiopoulos
1st Dept of Internal Medicine, University of Athens, Laikon Gen. Hospital, Athens, Greece

The term autoinflammatory is used to describe a distinct group of disorders with recurrent episodes of fever and serosal and synovial affliction. In the recent years research in the field of genetics has lightened the genetic substrate and the metabolic pathways of these disorders. Elucidating the pathophysiology of these disorders may help us understand possible common mechanisms of disease with other more common immunologic disorders. The purpose of this review is to present elements of the genetics, the pathogenesis and the clinical features of some of these disorders.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(2):130-137

Key words: autoinflammatory, genetics, pathogenesis, Familial Mediterranean Fever, innate immunity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:479-486.
2. M. Galeazzi, G. Gasbarrini, A. Ghirardello, S. Grandemange, H.M. Hoffman, R. Manna, M. Podswiadek, L. Punzi, G.D. Sebastiani, I. Touitou, A. Doria. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl.40):S79-S85.
3. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever:evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:287-292.

4. Silvia Stojanov and Daniel L. Kastner. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:586-599.
5. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K, et al. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol* 2004; 79:235-237.
6. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:349-368.
7. D’Ousualdo A, Picco P, Caroli F, et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:314-320.
8. Stojanov S, Lohse P, Lohse P, et al. Molecular analysis of the MVK and TNFRSF1A genes in patients with a clinical presentation typical of the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a low-penetrance TNFRSF1A variant in a heterozygous MVK carrier possibly influences the phenotype of hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome or vice versa. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1951-1958.
9. Arkwright PD, McDermott MF, Houten SM, et al. Hyper IgD syndrome (HIDS) associated with in vitro evidence of defective monocyte TNFRSF1A shedding and partial response to TNF receptor blockade with etanercept. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:484-488.
10. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions*, 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 1411-1461.
11. Gattorno M., Martini A. Inherited autoinflammatory syndromes: an expanding new group of chronic inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:133-6.
12. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43-46.
13. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G et al. Blau syndrome mutation of CARD15/NOD2 in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:373-5.
14. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BPI disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11:961-9.
15. Abul K. Abbas, Andrew H Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology* pp. 4-5, Elsevier-Saunders 2005.
16. Drenth JP, Van Deuren M, Van Der Venjongekrijg J, Schalkwijk CG, Van Der Meer JW Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995; 85:3586-93.
17. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364:1779-85.
18. Yu JW, Wu J, Zhang Z et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1 but not NF-KappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2005, July 22, in press.
19. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004; 117:561-574.
20. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl 26):S45-S53.
21. Stehlik C, Fiorentino L, Dorfleutner A, et al. The PAAD/PYRIN-family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways. *J Exp Med* 2002; 196:1605-1615.
22. Aksentijevich 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.
23. Drenth JP, van der Meer JW vHereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001, 345:1748-1757.
24. Dennis L. Casper, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, eds *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2005 16th edition, Vol. II, pp. 1793-1795.
25. French FMF Consortium A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997, 17:25-31 .

26. Centola M, Wood G, Frucht DM, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000, 95:3223-3231.
27. Keith M. Hull, Nitza Shoham, Jae Jin Chae, Ivona Aksentijevich, and Daniel L. Kastner The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology* 2003, 15:61-69.
28. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22:175-177.
29. Saulsbury FT. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration. *J Pediatr* 2003; 143:127-129.
30. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:476-483.
31. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2794-2803.
32. Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, et al. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11:3115-3124.
33. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2645-2651.
34. Marchetti F, Barbi E, Tommasini A, et al. Inefficacy of etanercept in a child with hyper-IgD syndrome and periodic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:791-792.
35. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001, 29:301-305.
36. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002, 71:198-203.
37. 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, 70:1498-1506.
38. Muckle TJ The "Muckle-Wells" syndrome. *Br J Dermatol* 1979, 100:87-92.
39. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:615-620.
40. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987, 66:57-68.
41. Hawkins PN et al Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 348:2583, 2003.