

# Gyermekkori autoinflammatorikus kórképek, szisztémás JIA



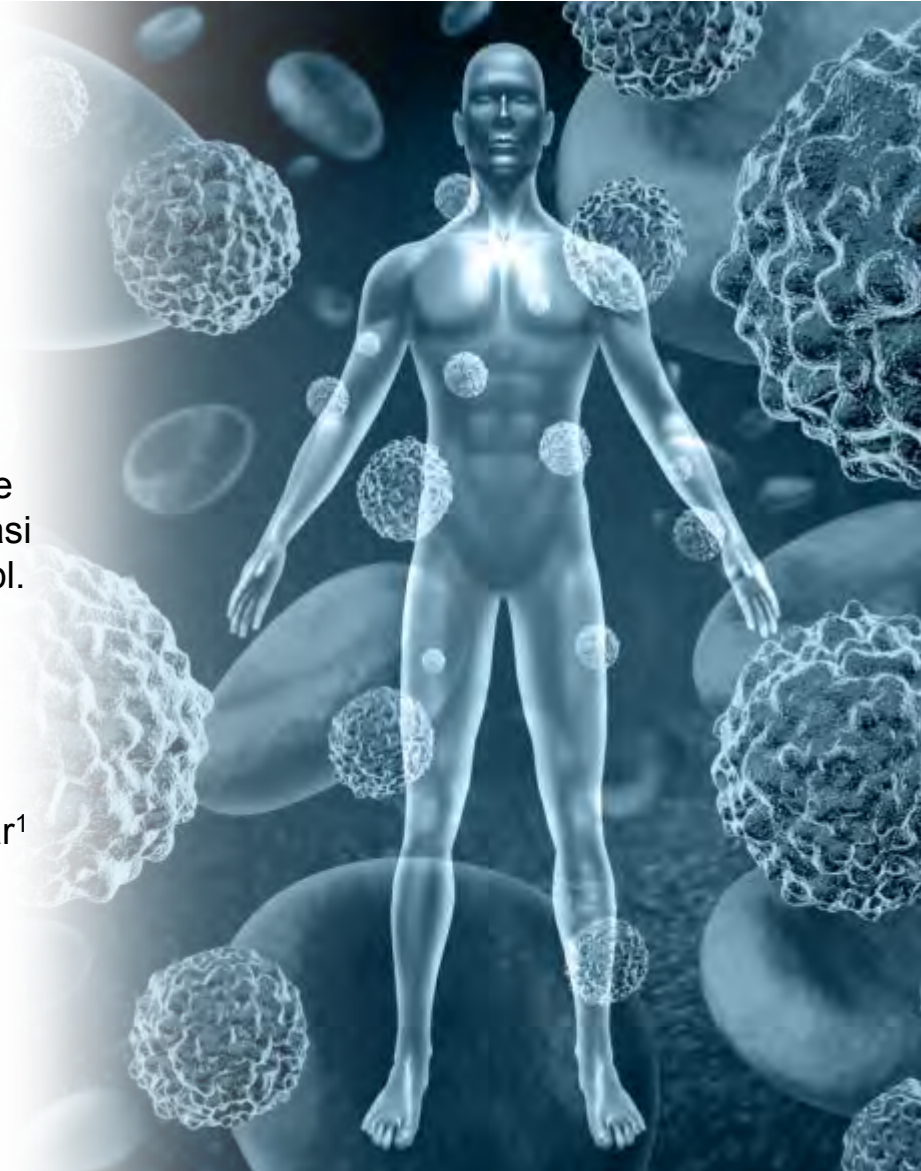
---

**Dr. Orbán Ilonka**  
**ORFI**

Az előadást a Novartis Hungária Kft. támogatta. Az előadás tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

# Autoinflammatorikus kórképek

- A ritka betegségek egy újonnan megértett csoportja, amelyet a veleszületett immunrendszer szabályozásának felborulása jellemez
- Nem az autoimmun betegségek közé tartozik, ahol a szerzett immunitás szabályozása károsodik (pl RA, SLE, SM)<sup>1, 3</sup>
- Általában közvetlen kiváltó ok nélkül megjelenő krónikus vagy visszatérő szisztémás gyulladás jellemzi, infekció nélkül<sup>1</sup>
- A csoportba tartozó betegségek sokfélék lehetnek, de a tünetek általában láz, ízületi fájdalom, bőrkiütés, hasi fájdalom. Krónikus szövődményekhez vezethetnek, pl. amyloidosis
- Gyakran öröklődnek monogénesen, vagy multifaktoriális eredetűek<sup>2</sup>
- A legtöbb esetben gyermekkorban kezdődik, és sok esetben a családban hasonló betegség előfordult már<sup>1</sup>
- Tünetek: visszatérő láz, kiütés, a szív, tüdő és más szervek serositise, lymphadenopathia, és mozgásszervi problémák



# A leggyakoribb periódikus láz szindrómák elkülönítő jellegzetességei

	FMF	HIDS/MKD	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA/ NOMID
<b>Öröklődés</b>	Autoszomális recesszív	Autoszomális recesszív	Autoszomális domináns	Autoszomális domináns	Autoszomális domináns	Autoszomális domináns
<b>Életkor a kialakulásakor</b>	<20	<2	Változó, leggyakrabban <10	<1	<20	Újszülöttkor
<b>Etnikai eloszlás</b>	törökök, arabok, zsidók, örmények	európai	bárki	európai	európai	európai
<b>Érintett gének</b>	MEFV	MVK	TNFRSF1A	NLRP3/CIAS1	NLRP3/CIAS1	NLRP3/CIAS1
<b>A tünetek tipikus időtartama</b>	12 h–3 d	3–6 d	3 d–3 wk	<24 h	1–2 d	Folyamatos
<b>Elkülönítő tünetek</b>	Folyadék a tüdőben, erysipelas szerű bőrléziók	Lymphadenopathia	Súlyos izomfájdalom, periorbitalis ödéma	Hideg indukálja	Vezetékes sükettség	Epiphysis elváltozások, dysmorphic alkat
<b>Válasz kolchicinre</b>	Igen	Nem	Nem	Nem	Nem	Nem

CINCA, chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; FMF, familial Mediterranean fever; HIDS/MKD, hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency; MWS, Muckle-Wells syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.

Adapted from van der Hilst JCH, Frenkel J. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:101-7.

# Az autoinflammatorikus betegségek bővülő spektruma

Klinikai tünetek	Monogénes öröklődés	Multifaktoriális eredet
Visszatérő gyulladós epizódok	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FMF</b></li> <li>▪ <b>TRAPS</b></li> <li>▪ <b>HIDS/MKD</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFAPA</li> <li>▪ Rekurráló idiopáthiás pericarditis</li> <li>▪ Mollaret szindróma (visszatérő meningitis)</li> </ul>
Szisztémás gyulladás urticariaszerű kiütéssel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>CAPS</b></li> <li>– FCAS</li> <li>– MWS</li> <li>– CINCA/NOMID</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>SJIA</b></li> <li>▪ AOSD</li> <li>▪ Schnitzler's szindróma</li> <li>▪ Késleltetett nyomási urticaria</li> </ul>
Steril bőr/csont/izületi gyulladás	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PAPA</li> <li>▪ DIRA</li> <li>▪ DITRA</li> <li>▪ Majeed szindróma</li> <li>▪ CAMPS</li> <li>▪ Blau szindróma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CRMO</li> <li>▪ SAPHO</li> <li>▪ Köszvény</li> <li>▪ HLAB27 spondyloarthropathia</li> <li>▪ Reaktiv arthritis</li> <li>▪ Sweet szindróma</li> <li>▪ Generalizált pustularis psoriasis</li> <li>▪ Hallopeau acrodermatitis</li> </ul>
Panniculitis/lipodystrophia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nakajo–Nishimura</li> <li>▪ JMP</li> <li>▪ CANDLE szindróma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutrophilic panniculitis</li> <li>▪ Erythema nodosum és panniculitis</li> </ul>
Gyulladós bélbetegség	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Korai gyulladós bélbetegség</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Crohn betegség</li> </ul>
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL1–5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SJIA-associated MAS</li> <li>▪ Infection-associated MAS</li> </ul>

AOSD, adult-onset Still's disease; CAMPS, CARD14-mediated pustular psoriasis; CANDLE, chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; CINCA/NOMID, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multi-systemic inflammatory disease; CRMO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis; DIRA, deficiency of the IL-1 receptor antagonist; DITRA, deficiency of IL-36 receptor antagonist; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; FMF, familial Mediterranean fever; JMP, joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy; MAS, macrophage activation syndrome; HIDS/MKD, hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome/mevalonate kinase deficiency; MWS, Muckle-Wells syndrome; PAPA, pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne; SAPHO, chronic recurrent multifocal osteomyelitis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis; SJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Federici S, et al. *Frontiers Immunol.* 2013;4:1-12.

# Előadás témái

---

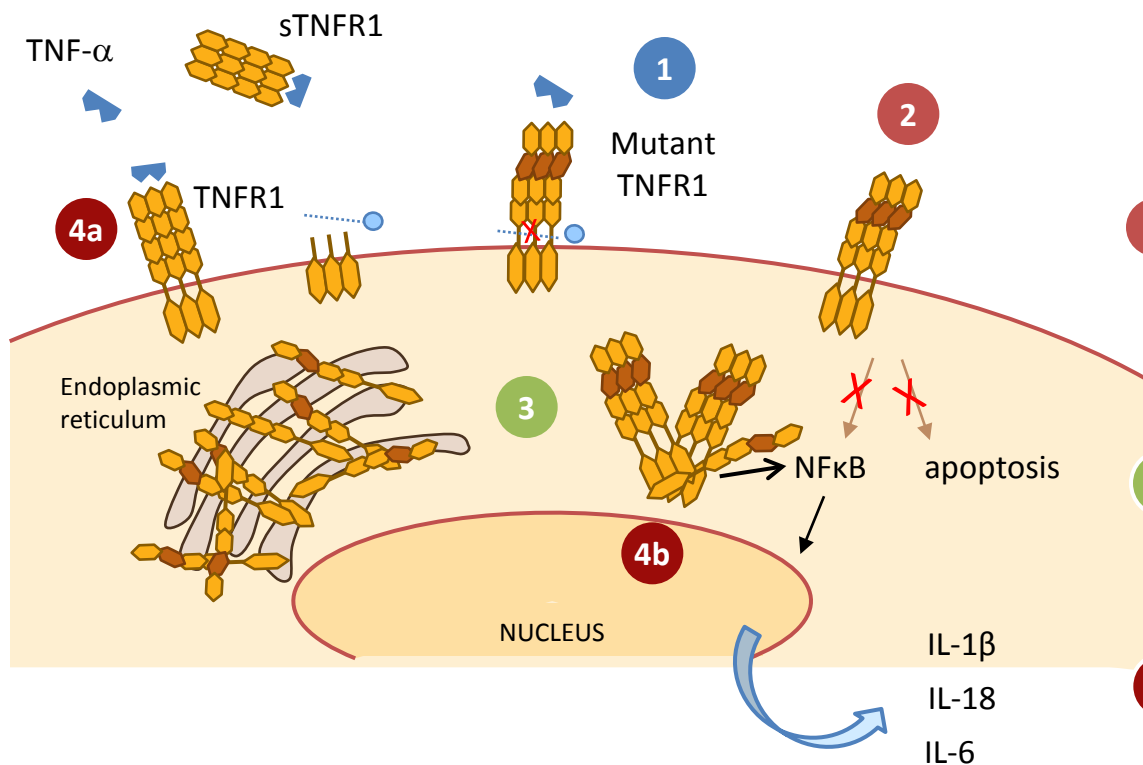
## Öröklött monogénes betegségek

- TRAPS, HIDS/MKD, (FMF)
- CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)

## Multifactorialis betegségek

- SJIA

# Elméletek a TNFR1 mutáció gyulladáso- válaszat okozó szerepére TRAPS-ban



1

## Hibás leválás

A mutáns TNFR1 nem hasad meg TNF- $\alpha$  kötés után, így kevesebb sTNFR1 áll rendelkezésre a keringő TNF $\alpha$  kötésére. Ez azt eredményezi, hogy több TNF $\alpha$  kötődik a sejt felszíni receptorokhoz, ami fokozott gyulladáso-  
választ okozó citokín expresszióhoz vezet.<sup>1-4</sup>

2

## Csökkent apoptózis

A mutáns TNFR1 kevesebb TNF- $\alpha$ -t köt meg, ami következtében kevesebb TNF- $\alpha$  indukált NF $\kappa$ B aktiváció jön létre és csökken a programozott sejthalál (apoptózis), amely a gyulladáso-  
választ okozó citokín expresszáló sejtek megnövekedett túléléséhez vezet.<sup>1,4</sup>

3

Hibás intracelluláris mozgás A mutáns TNFR1 miatt felszaporodnak az endoplazmatikus retikulumban vagy a citoplazmában receptorfehérjék, ami gyulladáso-  
választ okozó folyamatok aktiválásához és citokín termeléséhez vezet (pl. IL-1 $\beta$ ).<sup>1,3</sup>

4

A legfrissebb adatok azt mutatják, hogy a TRAPS fenotípus teljes kifejeződése függ a vad típusú (4a) és a mutáns TNFR1 (4b) közötti funkcionális együttműködéstől. A veleszületett immunstimulusokkal szembeni túlérzékenység gyulladáso-  
választ okozó citokíntermelést eredményez.<sup>4</sup>

IL, interleukin; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B; TNFR1, tumor necrosis factor receptor type 1; sTNFR1, soluble TNFR1;

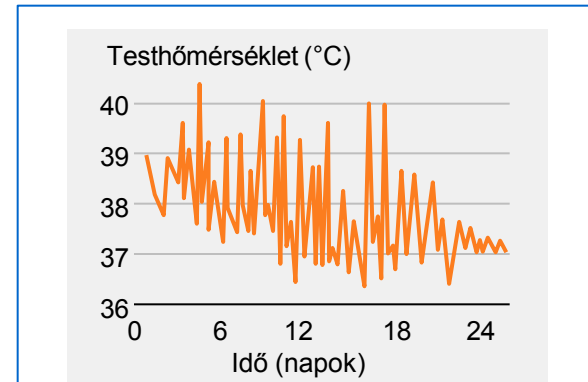
TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

1. Simon A, van der Meer J. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R86-98. 2. Kimberley F, et al. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:217.

3. Lobito A, et al. *Trends Mol Med*. 2011;17:494-505. 4. Simon A, et al. *PNAS*. 2010;107:9801-6.

# TRAPS klinikai és labor jellegzetességei

<b>Klasszikus tünetek<sup>1-3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elhúzódó láz</li> <li>▪ Hasi és/vagy mellkasi fájdalom</li> <li>▪ Vándorló kiütés, amely általában átfed a myalgia területével</li> <li>▪ <u>periorbitalis ödema</u></li> <li>▪ Myalgia/artralgia</li> <li>▪ fejfájás</li> <li>▪ Lymphadenopathy</li> </ul>
<b>Labor paraméterek<sup>3-5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑ CRP, ESR, SAA a fellángolások alatt</li> <li>▪ Leukocytosis, thrombocytosis, anemia</li> </ul>
<b>Szövődmények<sup>5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amyloid A amyloidosis - ennek korai tünete a proteinuria (prevalencia: 14%–25%)</li> </ul>



**TRAPS lázgörbe**

Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008: 1863-82,

**Tipikus TRAPS-szel járó migráló maculáris kiütés, amely átfed a myalgia területével**

Krelenbaum M, Chaiton A. *J Rheumatol*. 2010;37:1780-2.



CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; SAA, serum amyloid A.  
 1. Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDerott MF. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:103-112; 2. Lachmann HL, Hawkins PN. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:212; 3. Gattorno M, et al. *J Clin Immunol*. 2008;28(suppl 1):S73-83; 4. Kimberley FC, Lobito AA, Siegel RM, Sreaton GR. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:217; 5. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, et al. *Medicine*. 2002;81:349-68.



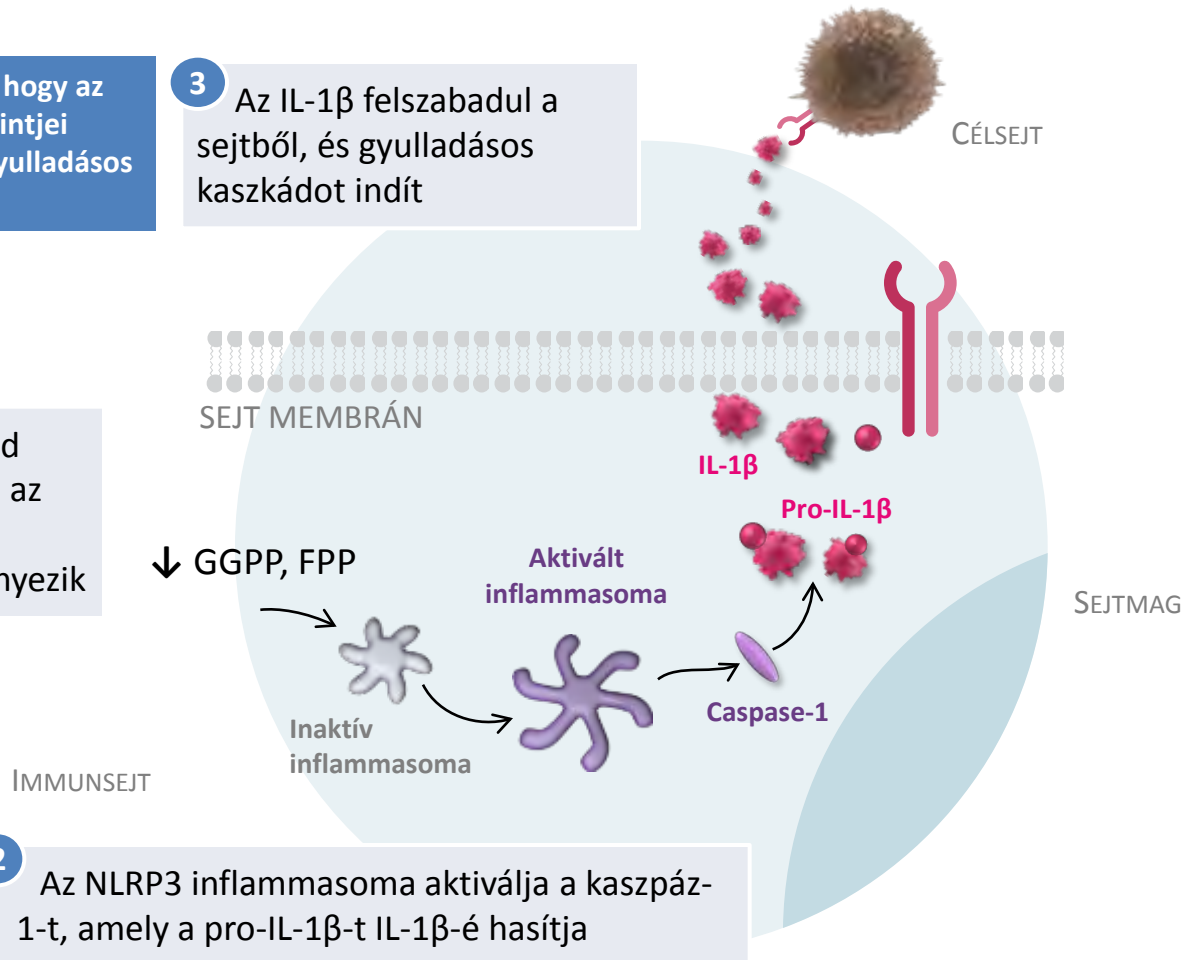
# A HIDS / MKD-ben az izoprenoidok csökkent szintje aktiválja a gyulladást és fokozza az IL-1 $\beta$ termelést

Pontosan nem tisztázott, hogy az izoprenoidok csökkent szintje hogyan befolyásolja a gyulladós folyamatokat

1 A csökkent izoprenoid szintek (pl. GGPP, FPP) az NLRP3 inflammasoma aktiválódását eredményezik

3 Az IL-1 $\beta$  felszabadul a sejtől, és gyulladós kaszkádot indít

2 Az NLRP3 inflammasoma aktiválja a kaspáz-1-t, amely a pro-IL-1 $\beta$ -t IL-1 $\beta$ -é hasítja





# HIDS/MKD klinikai és labor jellegzetességei

## Klasszikus tünetek<sup>1</sup>

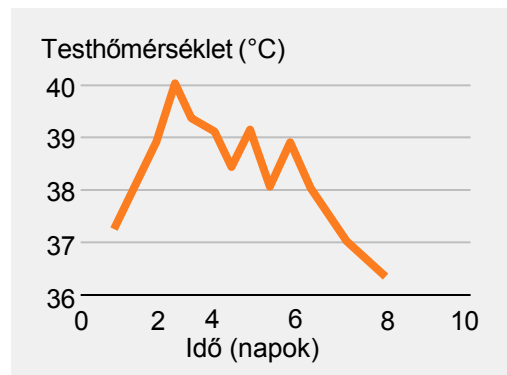
- Láz
- Hasi fájdalom
- Hányás
- Hasmenés
- Bőrkiütés (általában maculopapularis)
- Arthralgia
- Aphthás fekélyek
- Nyaki lymphadenopathia

## Labor paraméterek<sup>1,2</sup>

- ↑ IgD, IgA\*
- ↑ CRP, ESR
- Leukocytosis,
- Roham alatt: ↑IL-1, ↑IL-6, és ↑TNF-α, sol. receptorok számában<sup>1</sup>

## Szövődmények<sup>1,3,4</sup>

- Visszatérő bakteriális infekciók
- Abdominal összenövés
- AA amyloidosis (ritka)

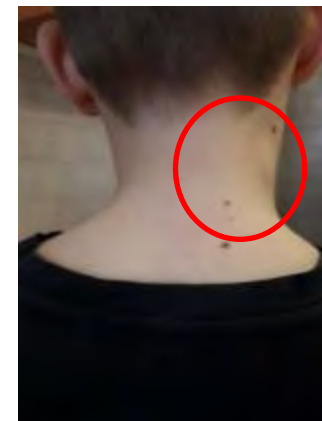


## Lázgörbe HIDS/MKD-ben

Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:1863-82,.

## Tipikus HIDS/MKD-hez társult bőrkiütés – gyakran a tenyérre, talpra is áterjed

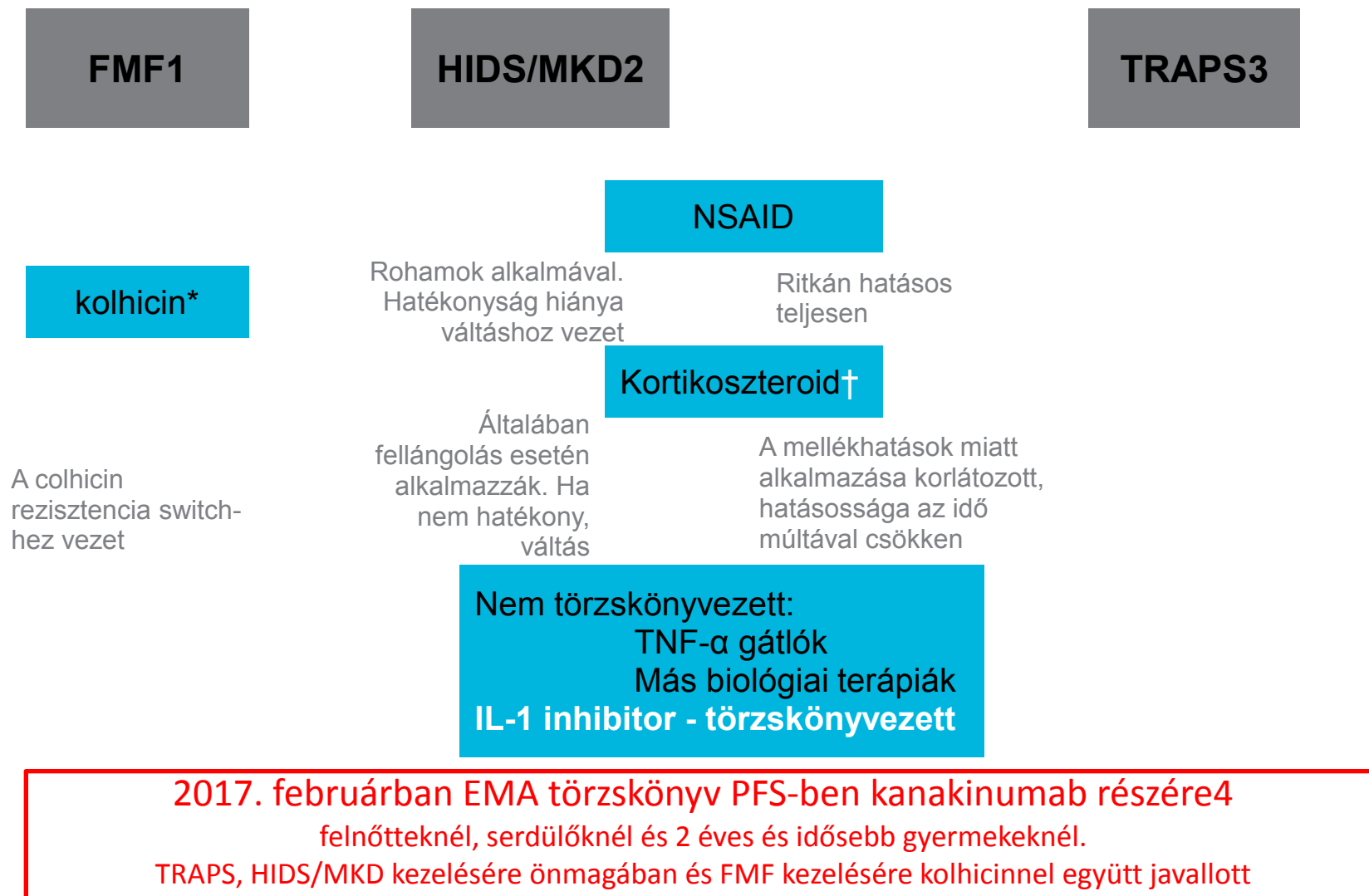
Kastner DL, et al. *Cell*. 2010;140:784-90.



\*Legalább a betegek 20%-ban normális IgD szint, és a serum IgA a betegek kétharmadában emelkedett. AA, amyloid A; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Ig, immunoglobulin.

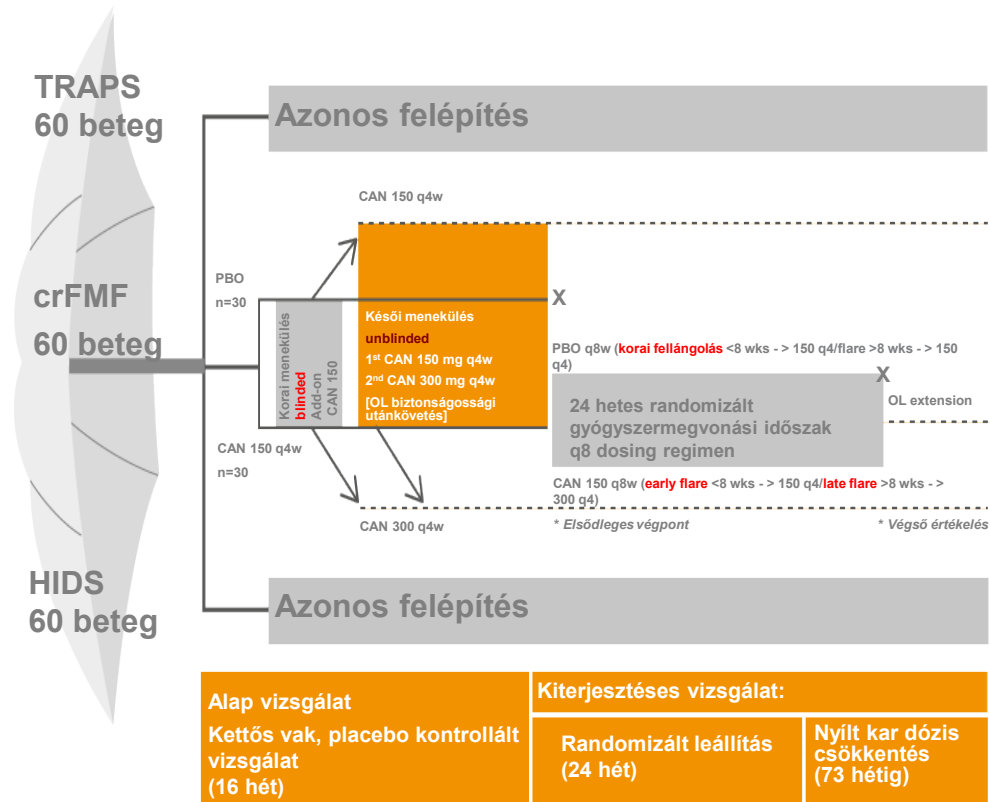
1. Gattorno M, et al. *J Clin Immunol*. 2008;28(suppl 1):S73-83; 2. van der Burgh R, et al. *Clin Immunol*. 2013;147:197-206; 3. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. *Paediatrics*. 2011;128:e152-9; 4. Van der Hilst JCH, et al. *Medicine*. 2008;87:301-10.

# Periódikus láz szindrómák kezelése a nemzetközi ajánlások szerint



# Kanakinumab klinikai vizsgálat periódikus lázban CLUSTER vizsgálat

- Első randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat a kanakinumab biztonságosságának és hatásosságának vizsgálatára veleszületett periódikus lázokban (HIDS, crFMF and TRAPS)
- Elsődleges célkitűzés:** bizonyítani, hogy kanakinumab a placeboval összehasonlításban szignifikánsan több betegben alakul ki teljes tünetmentesség a 15. napra, és nem alakul ki új fellángolás a 16. hétig
- Beteg populáció:**
  - crFMF, HIDS & TRAPS
  - Férfi és nő
  - Gyermek ( $\geq 2$  éves), serdülő és felnőtt
- Felépítése:** 4 részből áll
  - I. szűrési periódus: 12 héten át
  - II. azok, akiknél a betegség fellángolt, 16 hetes randomizált, kettős vak kezelési szakban vettek részt: 4 hetente sc. 150mg kanakinumab, vagy 2mg/kg 40kg alatt
  - III. a II-es szakaszt befejező, reagáló betegeket ismét randomizálták 24 hetes dózisritkítási szakaszba: 8 hetente 150mg sc.
  - IV. az előző szakaszban kezelt betegek 72 hetes, nyílt elrendezésű, kiterjesztéses kezelési időszakba



# Szisztémás gyulladás urticariaszerű kiütéssel

---

- CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)
- SJIA

# CIAS1 Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome/ Cryopyrin Inflammatory Associated Syndrome Cryopyrin-asszociált periódikus láz szindróma - CAPS

---

MWS

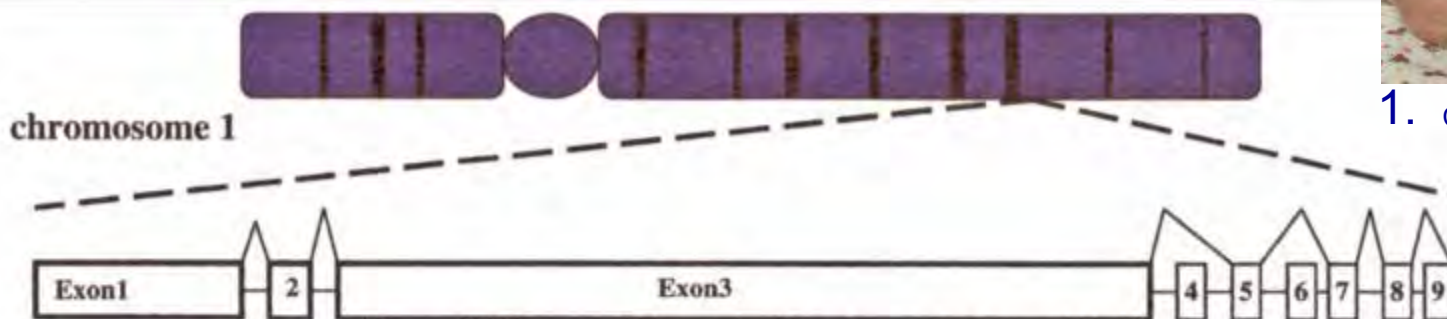
FCAS

CINCA/NOMID

# SAJÁT ESETEINK: CAPS



1. CINCA/NOMID  
Y570C



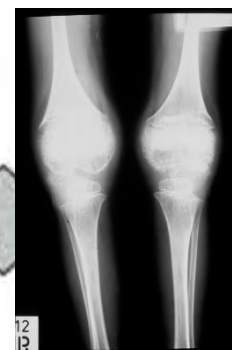
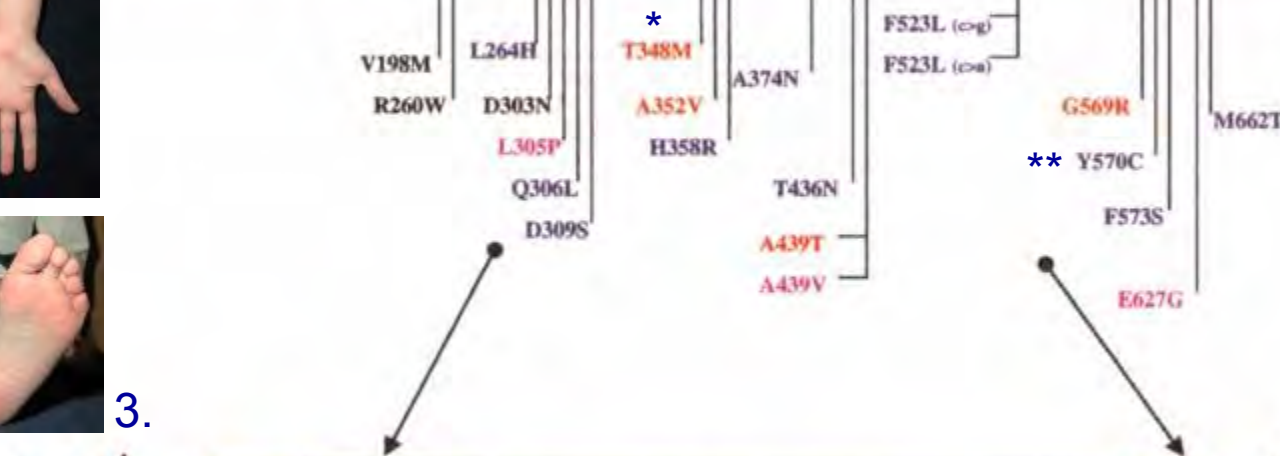
MWS T348M



3.



2. CINCA/NOMID  
Y570C



The top panel shows the approximate location of *CIAS1* on chromosome 1 followed by a schematic representation of its nine exons. Twenty-one reported mutations are listed under their respective exon, with mutations in blue associated with NOMID/CINCA, mutations in red associated with MWS, mutations in purple associated with FCAS, and mutations in black found in two or more of the syndromes. The bottom of the figure depicts the order and relative position of the functional domains of cryopyrin, with white bars representing the motif III, Mg<sup>2+</sup>-binding site (not drawn to scale). PYRIN, PYRIN domain; NACHT, NACHT domain; NBS, nucleotide binding site; LRR, leucine-rich repeat domain.

# A CAPS kezelése

---

- Korábban csak néhány kezelési lehetőség állt rendelkezésre, s nem volt szakmai egyetértés a kezelést illetően<sup>1</sup>
- A gyulladáscsökkentő készítmények enyhítik a tüneteket, de alkalmazásuk nem oki terápia<sup>1–4</sup>
  - **Nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok)**
  - **Nagy dózisú kortikoszteroidok**
  - **Betegséglefolyást módosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok)**
  - **TNF- $\alpha$ -gátló készítmények**
- Anti-IL-1 $\beta$  készítmények – klinikai vizsgálatok támasztják alá hatékonyságukat és biztonságosságukat:
  - **Anakinra – nyílt vizsgálatok<sup>3,5–7</sup>**
  - **Rilonacept – randomizált, III. fázisú vizsgálat felnőttek körében<sup>8</sup>**
  - **Kanakinumab – randomizált, III. fázisú vizsgálat gyerekek és felnőttek körében<sup>9</sup>**



# CAPS-ban szenvedő betegek kanakinumab kezelése

## Hatékonyág

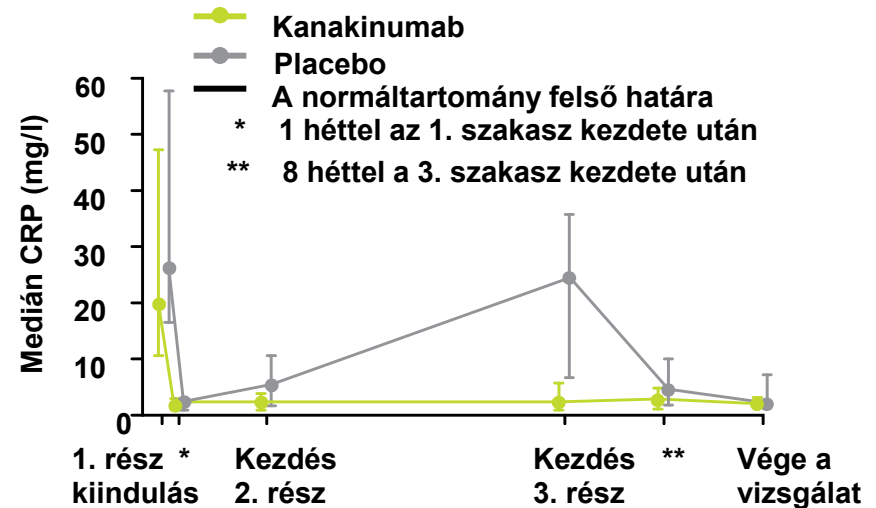
- Egy alkalommal, sc. adott 150 mg kanakinumab gyors, teljes klinikai és biokémiai választ eredményezett 35-ből 34 (97%) gyermek és felnőtt beteg esetén<sup>1,2</sup>
- 24 órán belül javultak a kezelésre reagáló betegek tünetei<sup>1</sup>
- A 8 hetente alkalmazott kezelés biztosította a remissziót – valamennyi beteg remisszióban maradt a vizsgálat 24 hetes placebokontrollos szakaszában (1. ábra)<sup>1</sup>
- A gyulladási markerek: a CRP és az SAA szintje gyorsan és tartósan helyreállt (2. ábra)<sup>1</sup>
- Teljes remissziót eredményezett valamennyi CAPS-fenotípusnál<sup>3</sup>

## Mellékhatásprofil

- Jól tolerálható, mindössze néhány esetben tapasztaltak az injekció beadásának helyén kialakuló reakciót
- Nem termelődött anti-kanakinumab ellenanyag

## Megkötések

- Súlyos nemkívánatos esemény 2 betegnél
- A feltételezett fertőzések száma magasabb placebóval összehasonlítva



# International League of Associations for Rheumatology (ILAR) diagnosztikus kritériumai SJIA-ra

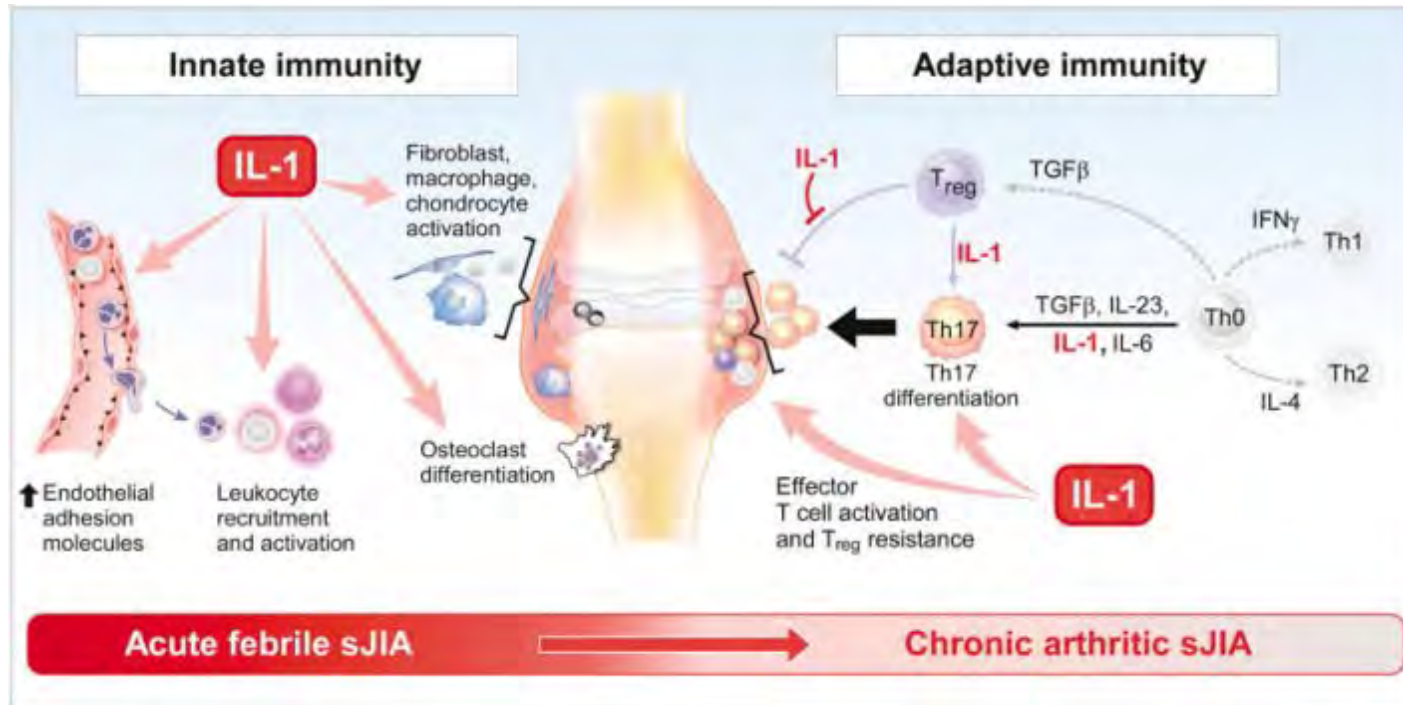
Arthritis bármely ízületben, min. 2 hetes lázzal együtt, amely dokumentáltan minimum 3 egymást követő napon mindennap jelentkezik, és az alábbiak közül legalább egy előfordul még

- Kiütés
- Generalizált nyirokcsomó megnagyobbodás
- Máj- vagy lépmegnagyobbodás
- Serositis

## Kizárási feltételek

- Jelenlegi psoriasis vagy psoriasis az anamnézisben a páciens esetén vagy egy elsőfokú rokonságban.
- Arthritis egy HLA B27-pozitív férfin, a hatodik születésnap után
- Spondylitis ankylopoetica, enthesitishoz kapcsolódó ízületi gyulladás, gyulladásos bélbetegség, Reiter-szindróma vagy akut anterior uveitis, vagy ezeknek a rendellenességeknek az előfordulása az első fokú rokonságban
- IgM RF jelenléte  $\geq 2$  alkalommal, legalább 3 hónap különbséggel

# Az akut és krónikus SJIA patomechanizmusa



1. The biphasic model of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). In this model, interleukin-1 (IL-1) plays a role in innate and adaptive immunity that defines biologic evolution of arthritis in systemic JIA. IL-1 promotes inflammation in an antigen-independent manner through activation of endothelium, leukocytes, and resident tissue lineages, and also modulates antigen-driven T cell immunity by activating T cells, inhibiting the efficacy of Treg cells, and directly promoting Th17 differentiation. New-onset systemic JIA, characterized by excess IL-1 production, could thereby give rise to an autoimmune T cell–driven arthritis. If this biphasic model is correct, effective blockade of IL-1 (or IL-6) in early systemic JIA could forestall development of T cell autoimmunity and alter the long-term course of the disease. TGF transforming growth factor ; IFN interferon-.

# SJIA egy gyermekkori krónikus arthritis, amelyet a szisztémás tünetek jellemeznek

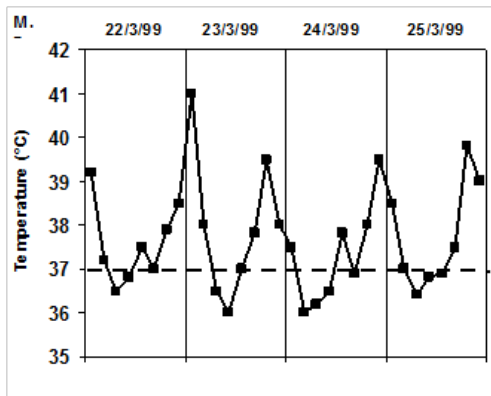
Definíció 1-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 JIA altípus közül 1 (autoinflammatorikus, autoimmun altípus)</li> <li>• Szisztémás tünetek (láz, kiütés, ízületi gyulladás)</li> </ul>
Epidemiologia <sup>3-8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A JIA esetek 10% -20% -át Európában és Észak-Amerikában; nagyobb arányban Ázsiában (pl. 25% Indiában, 50% Japánban) Pontos prevalencia ismeretlen; Európában 0,4-0,9 / 100 000 incidencia; 1,3 / 100,000 az Egyesült Államokban</li> </ul>
Genetika <sup>1,9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multigénes betegség: szoros összefüggés az IL-1-családot kódoló génekkel, a TNF, az IL-6, az IL-10 és a makrofág migrációt gátló faktor expressziójával</li> <li>• A legutóbbi adatok azt mutatják, hogy a II. Osztályú HLA gének genetikai változatai befolyásolják a SJIA érzékenységet, ami a SJIA patofiziológiában szerzett immunitást foglal magában</li> </ul>
Klinikai lefolyás <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jellemző kezdeti kor: 18 hónap és 2 év között; de gyermekkorban előfordulhat, ritkán fiatal felnőttekben †</li> <li>• A betegség lefolyása az egyének körében változik;             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monociklikus (az esetek 40% -a): az aktív betegség egyetlen epizódja, amelyet inaktív betegség követ</li> <li>• Policiklikus (az esetek 10% -a): az inaktív betegségben váltakozó aktív betegség, melyet szisztémás jellemzők és enyhe ízületi gyulladás jellemez</li> <li>• Perzisztens (az esetek 50% -a): tartósan aktív betegség</li> </ul> </li> </ul>

\*As classified by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR). † Patients ≥16 years with similar clinical/laboratory features are diagnosed with adult-onset Still's disease (AOSD); some experts propose that SJIA and AOSD represent the same disease continuum with different ages of onset.<sup>6</sup> 1. Mellins ED, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:416-26; 2. Woo P. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:28-34; 3. Ravelli A, Martini A. *Lancet.* 2007;369:767-78; 4. Gurion R, et al. *Int J Inflamm.* 2012;2012: 271569; 5. De Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2011;236-47; 6. Peterson L, et al. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1385-90; 7. Seth V, et al. *Indian J Pediatr.* 1996;63:293-300. 8. Fujikawa S, et al. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:242-4; 9. Ombrello MJ, et al. *PNAS.* 2015;112:15970-5.

# sJIA - AUTOINFLAMMATORIKUS kórkép

## Szisztémás tünetek dominálnak, az ízületi gyulladás nem vezető tünet

- Intermittáló **magas láz** + a **bőrtünetek** (rash) hetekkel, vagy akár hónapokkal megelőzhetik az arthritis kialakulását
- **generalizált nyirokcsomó, máj , lép megnagyobbodás, serositis**
- fiú:lány arány 1:1



# sJIA Klinikai kép

---

## Gyakori

- LÁZ
- Bőrtünetek
- Arthralgia/arthritis
- Myalgia
- Generalizált lymphadenopathia
- Hepatosplenomegalia
- Pericarditis

## Súlyos/ritka

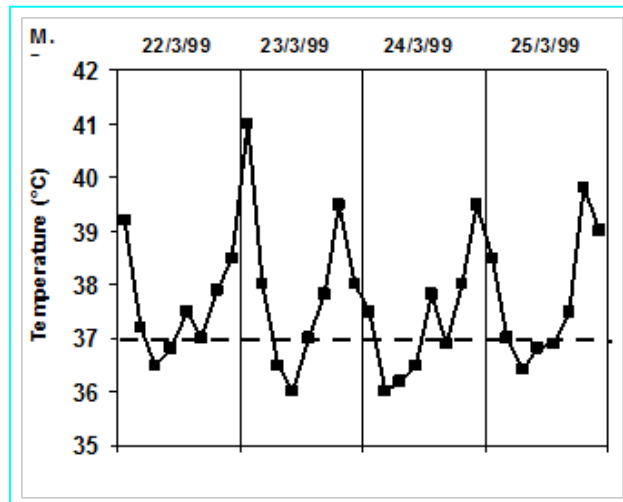
- Amyloidosis
- Myocarditis
- Valvulitis
- Szem érintettség
- KI érintettség
- Veseelégtelenség
- Lymphoedema
- Tenosynovitis
- Synovialis cysta
- Pleuritis/Peritonitis
- MAS

# Laboratóriumi vizsgálatok

---

- **Anémia ( krónikus gyulladás)**
- **Leukocytosis**
- **Thrombocytosis**
- **WE ,CRP, Ferritin, SAA ↑**
- **Hypergammaglobulinaemia**
- **Hypoalbuminaemia**





Saját betegek

## Saját betegek



# SJIA differenciál-diagnóza

5 éven aluli gyermek	5 éven felüli beteg
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakteriális fertőzések</li> </ul>	Minden betegség, amely az 5 éven alúkat érinti plusz:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Malaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Takayasu szindróma</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukémia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kötőszöveti betegségek</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuroblastoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reumás láz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vírus fertőzés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS (FMF, TRAPS, HIDS/MKD)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kawasaki szindróma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behçet kór</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Periódikus láz szindrómák</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polyarteritis nodosa</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Blau szindróma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Castleman szindróma</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sweet szindróma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IBD</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>PFAPA</li> </ul>	

# Az SJIA kezelésében alkalmazott terápiás szerek

Gyógyszerek	Előnyök / hátrányok
<b>NSAID</b>	Korai használat a fájdalom, gyulladás, láz kezelésére A szisztémás tünetek ritkán reagálnak kielégítően a nem szteroid gyulladásgátlókra
<b>Kortikoszteroidok</b>	Tipikusan nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel együtt vagy anélkül alkalmazzák a betegség akut fázisában A fokozatos elhagyás vagy megszakítás fontos cél lehet a hosszú távú alkalmazással járó mellékhatások minimalizálása érdekében
<b>szintetikus DMARD</b>	A válaszadási arány nem olyan magas, mint a többi JIA altípushoz
<b>Biológiai terápiák</b>	Hatékony a klinikai tünetek csökkentésére a NSAID-ok és a CS ellen A felmerülő hatékonysági eredmények alapján egyre inkább ajánlott a korábbi alkalmazásra a kezelési paradigmában
<b>IL-1 gátlók</b>	A kanakinumab, az egyetlen törzskönyvezett anti-IL-1szer a SJIA betegek számára, biztosítja a szisztémás / ízületi megnyilvánulások gyors / tartós normalizálását; a szteroid-megtakarítás és a remisszió hosszú távú elérését, magtartását a betegek 50% -ánál Az Anakinra, az off-label, 1 kisebb placebo-kontrollos vizsgálat eredménye szerint a válasz fenntartása megkérdőjelezhető
<b>IL-6 gátlók</b>	Az SJIA-ra jóváhagyott tocilizumab a szisztémás / ízületi megnyilvánulások gyors / tartós normalizációját biztosítja; szteroid-megtakarítással

# A tocilizumab hatékonysága és biztonságossága szisztémás Juvenilis Idiopátiás Arthritisben

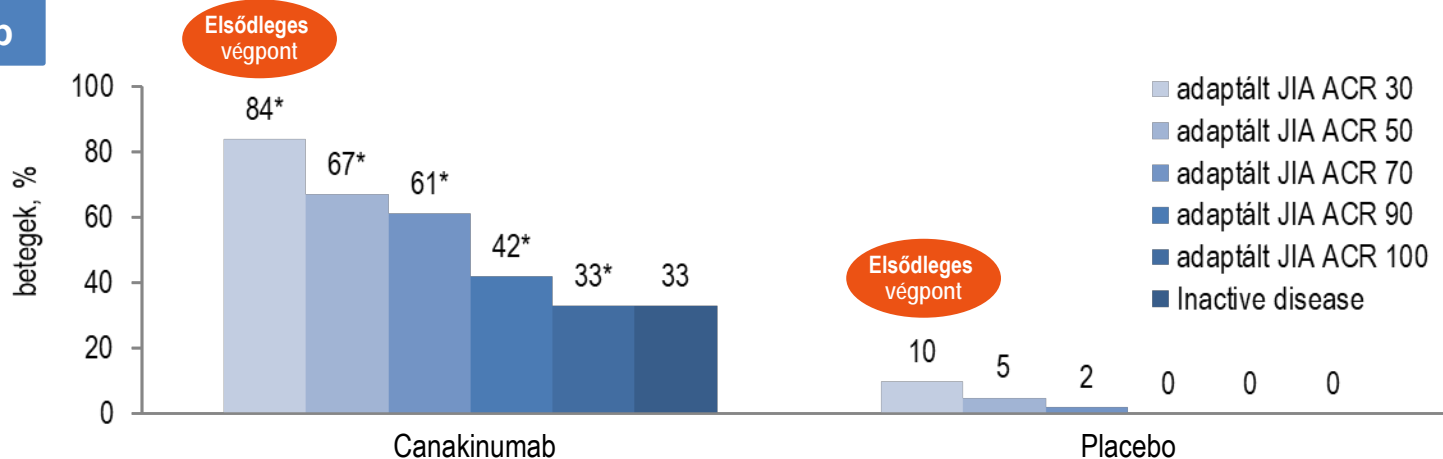
TENDER törzskönyvezési vizsgálat



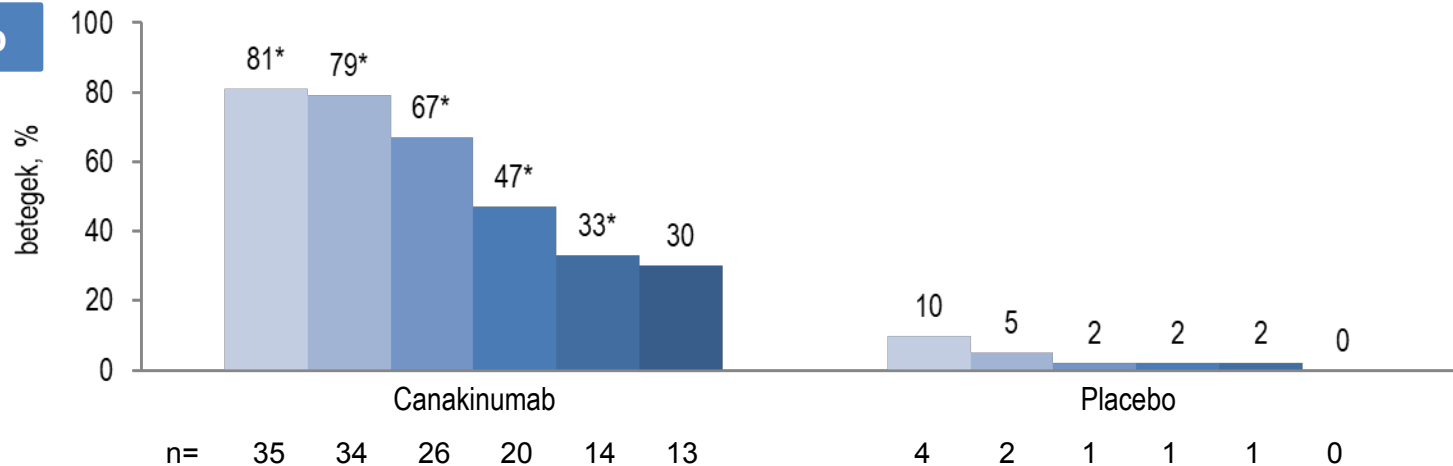
F. de Benedetti, H. Brunner, N. Ruperto, I. Calvo,  
R. Cuttica, C. Malattia, R. Schneider, P. Woo,  
C. Wouters, R. Xavier, L. Zemel, S. Wright,  
A. Kenwright, D. Lovell, A. Martinide Benedetti F, et al. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl3):67

# Kanakinumab eredmények szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisen

15. nap



29. nap



\*P<0.001. P value not determined for comparison of inactive disease.

Adaptált JIA ACR kritérium tartalmazza a láztalan állapotot

Ruperto N, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:2396-406.

# Összefoglalás: FMF, TRAPS, és HIDS/MKD +SJA

---

- FMF, TRAPS, és HIDS/MKD a klasszikus periódikus láz szindrómák csoportjába tartoznak
  - Jellegzetes a visszatérő láz megjelenése infekció nélkül, tipikusan gyermekkorban kezdődik
  - Általában veleszületett: autoszomális domináns vagy recesszív
  - Nem autoimmun betegség, hanem a veleszületett immunrendszer rendellenessége okozza
  - IL-1 $\beta$  útvonal kulcs a gyulladás kialakulásában
  - Klasszikus tünetek
  - Visszatérő lázas epizódok
  - Hasi fájdalom, ízületi fájdalom
  - Bőrkiütés
  - Gyulladásos labor paraméterek emelkedése
- FMF, TRAPS, és HIDS/MKD változatosan reagál a standard anti-inflammatórikus készítményekre NSAID, szteroid, kolhicin
- Az autoinflammatórikus betegségek molekuláris mechanizmusának megismerése új terápiás célpontra irányította a figyelmet: IL-1 gátlása, CINCA/NOMID
- Anti-IL-1 kezelés hatásosnak bizonyult több autoinflammatórikus betegségben
- kanakinumab 2017. február óta törzskönyvezett TRAPS, HIDS/MKD, és FMF az Európai Unió területén
- Autoinflammatórikus és multifaktoriális eredetű SJA-ban a célzott terápiáknak van a leghatásosabb szerepük (IL-6, IL-1 gátlók)



Köszönöm a figyelmet!

