

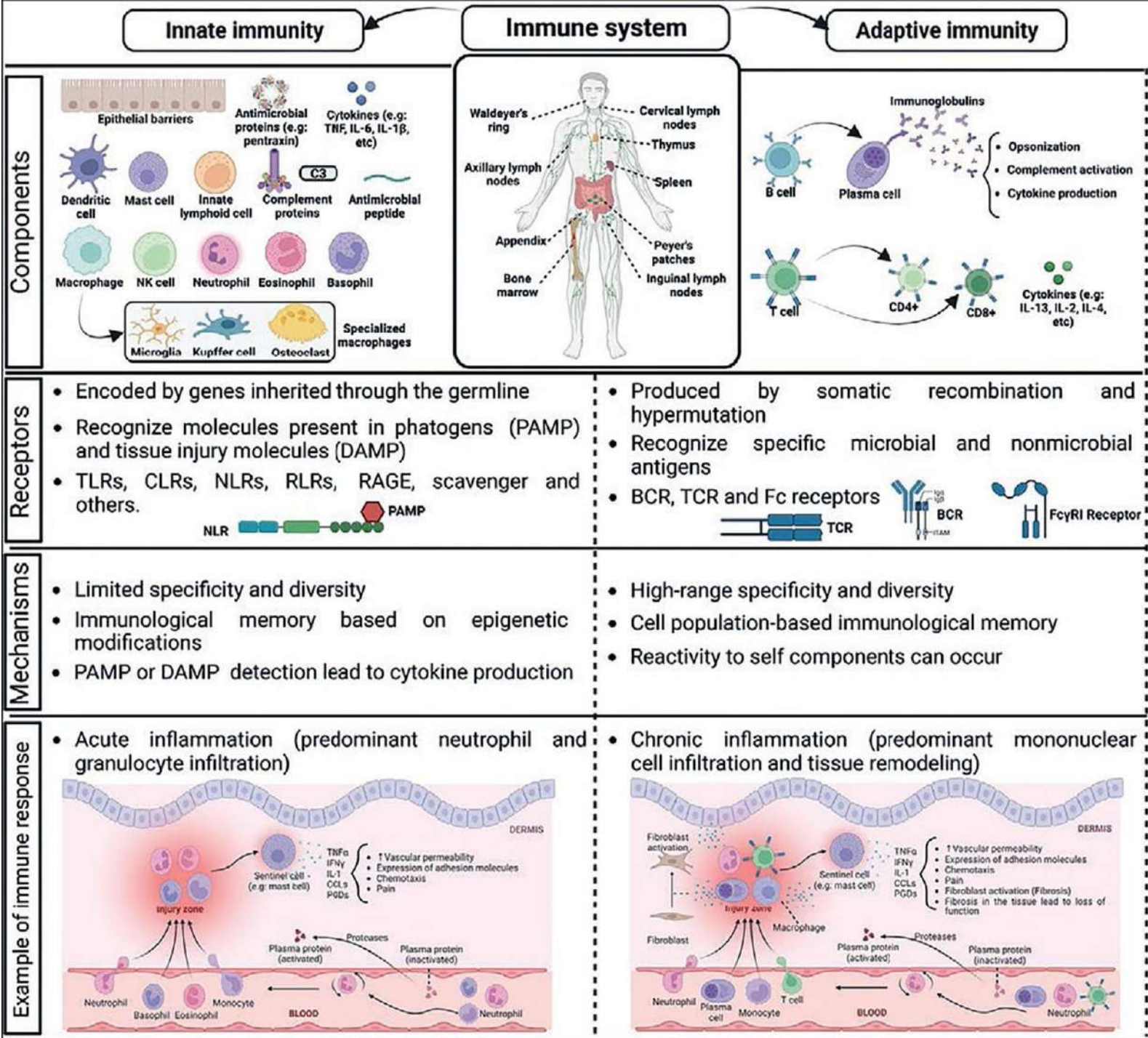
# Autoinflammáció

Varga Borisz

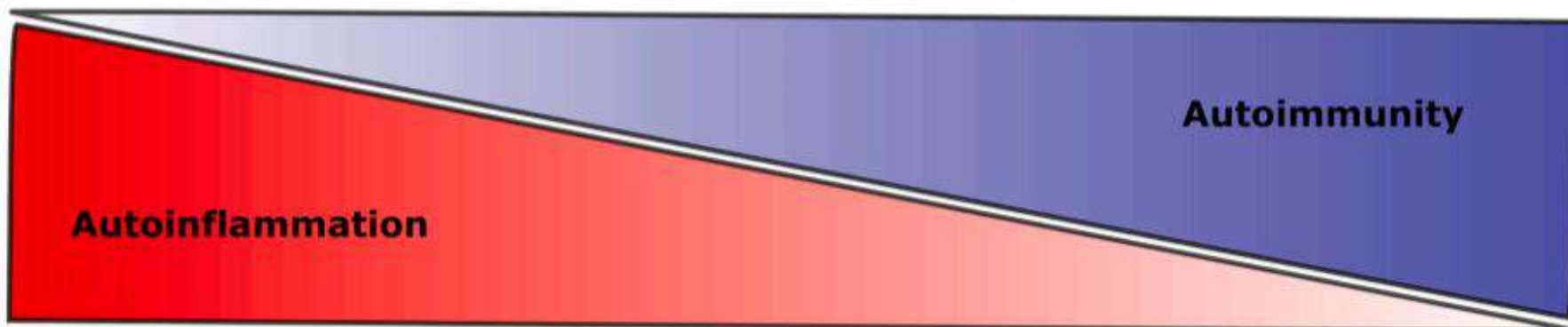
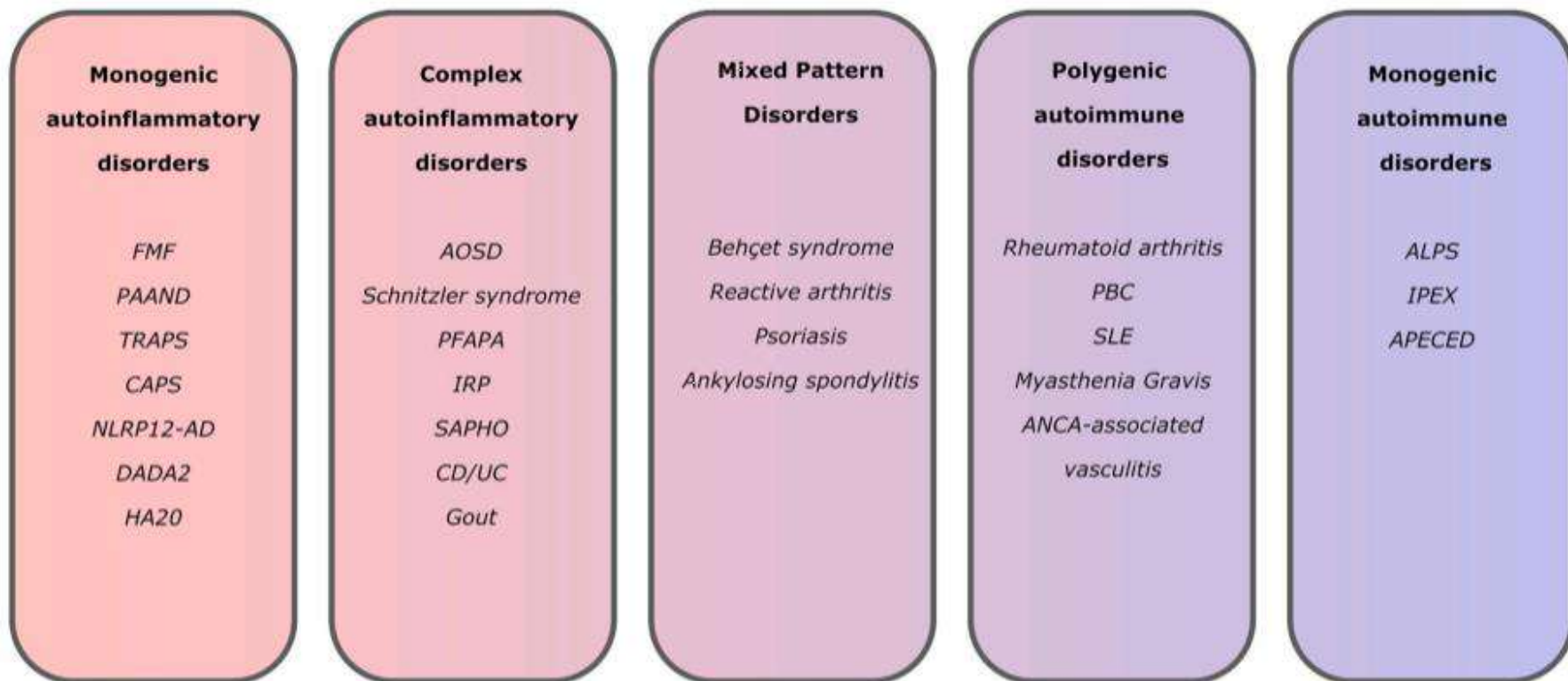
SZTE SZAOK SZAKK Reumatológiai és  
Immunológiai Klinika

Kötelező Szintentartó Tanfolyam

2025



# Az immunmediált betegségek spektruma



# Autoinflammatorikus vs autoimmun betegségek

- Autoinflammatorikus betegségek:

- Proinflammatorikus cytokin jelutak szabályozási zavara
- Ennek eredménye lehet:
  - Fokozott
    - **IL-1 $\beta$**  termelődés
    - **NLRP3 inflammaszóma aktiváció**
    - NF- $\kappa$ B aktivitás
    - ER stressz
  - Csökkent
    - Endogén cytokin antagonist funkció (PI: IL-1RA, IL-36RA)
- Cytokin mediált szisztémás gyulladásos állapot

- Autoimmun betegségek:

- Saját antigénekkal szembeni immuntolerancia elvesztése
- Ezen antigének idegenként való felismerése -> T és B sejt aktiváció
- Autoantitest termelődés -> betegség progressziója, szervkárosodás

# Autoinflammatorikus vs autoimmun betegségek

- Autoinflammatorikus betegségek:
  - A természetes immunrendszer túlműködése
  - Neutrophil granulocyták, macrophagok (autoantitestek nem jellemzőek)
  - Fő marker: CRP
  - Nincs nemi dominancia
  - Terápia: Colchicin jó hatású lehet, steroidra általában mérsékelt válasz
  - IL-1 gátló célzott terápiák (anakinra, canakinumab), refrakter esetben anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-6 is szóba jöhet
- Autoimmun betegségek:
  - Az adaptív immunrendszer túlműködése
  - Autoantitestek, aktivált autoreaktív B-, T-lymphocyták
  - Fő marker: We
  - Női predominancia
  - Steroidra, immunszuppresszív szerekre reagálnak
  - B-sejt gátló, egyéb anti-cytokin terápiák

# Kevert mintázatú kórképek (Mixed pattern diseases)



- Nem éles a határvonal az autoimmun és autoinflammatorikus betegségek között
- Bizonyos betegségek esetében autoantitest mediált kórfolyamat és a természetes immunrendszer aktivációja (TLR-k, inflammaszóma) is megfigyelhető
- Ilyen kórképek például: spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, enteropathiás arthritis, JIA, Behcet-kór
- I. osztályú HLA asszociáció (HLA-B27, -B51) vs az autoimmun kórképekben észlelhető II. osztályú HLA asszociációval (HLA-DR, DQ...)
- Az is megfigyelhető, hogy bizonyos betegség adott fázisaiban más immunológiai folyamat dominál pl: RA-ban kezdetben autoimmun folyamat dominál, majd a későbbi krónikus fázisban makrofág és fibroblast mediált kórfolyamat lesz a domináns



# Autoinflammatorikus kórképek

- Rohamokban jelentkező szisztémás gyulladásos betegségek (periodikus láz)
- A veleszületett (természetes) immunrendszer rohamszerű aktivációjával jár
- Láz, bőr, ízületi, neurológiai, szemészeti tünetek, serositisek

# Monogénes autoinflammatorikus szindrómák

- Általában egy konkrét gén mutációja – genetikai vizsgálat (teljes exom szekvenálás vagy célzott génmutációs panelek) általában indokoltak
- Típusosan gyermekkorban, gyakran már újszülöttkorban jelentkeznek a tünetek
- Leggyakrabban láz, bőr-, ízületi ill. csontrendszeri, nyálkahártya- és savóshártya-tünetek
- Súlyos lefolyás, testi és szellemi fejlődés károsodása is előfordul



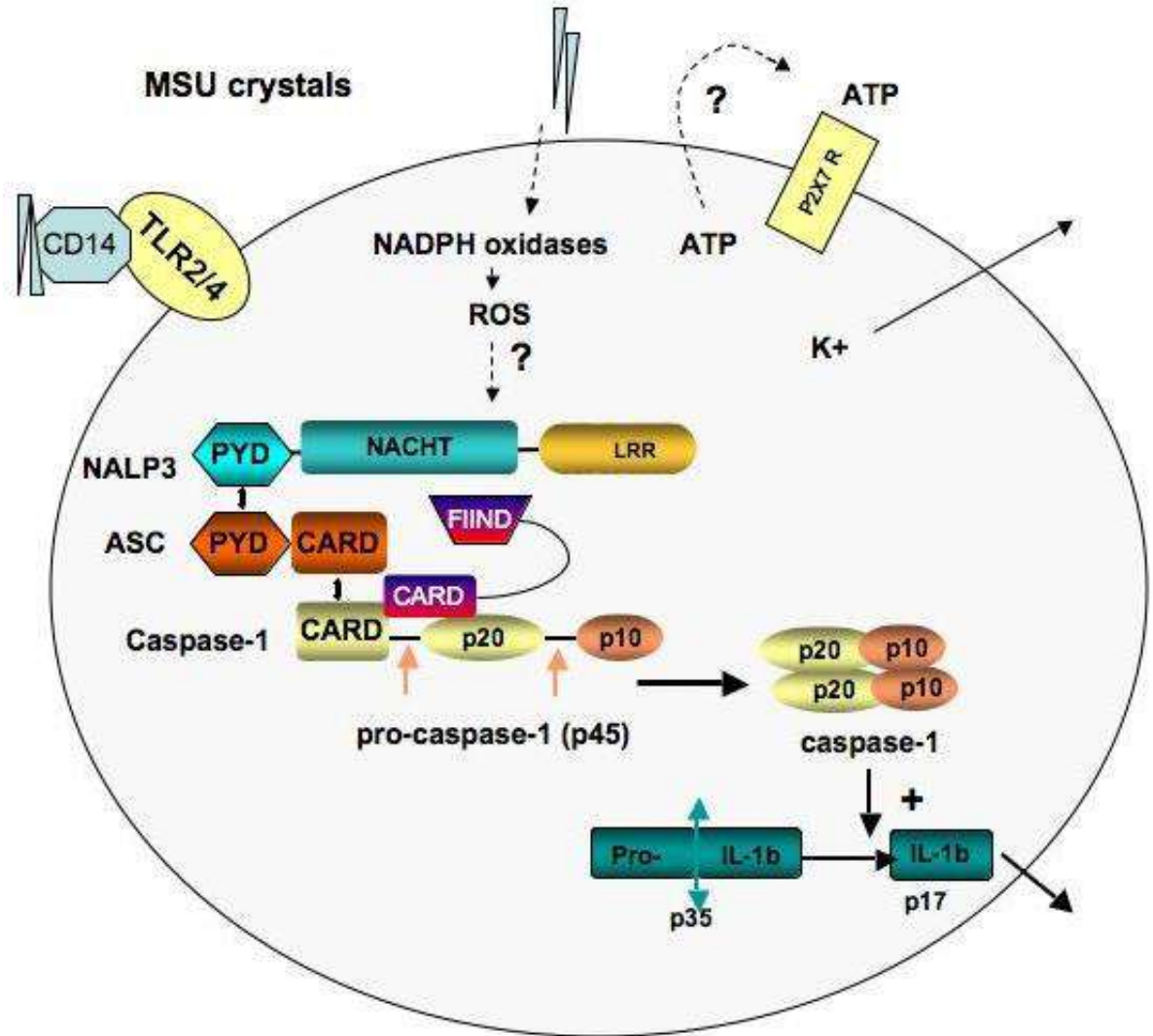
# NLRP3 inflammaszóma

NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3): szenzor protein: NOD-like receptor (NLR) család tagja – citoszolikus, mikrobiális és endogén veszély-jelek szenzora

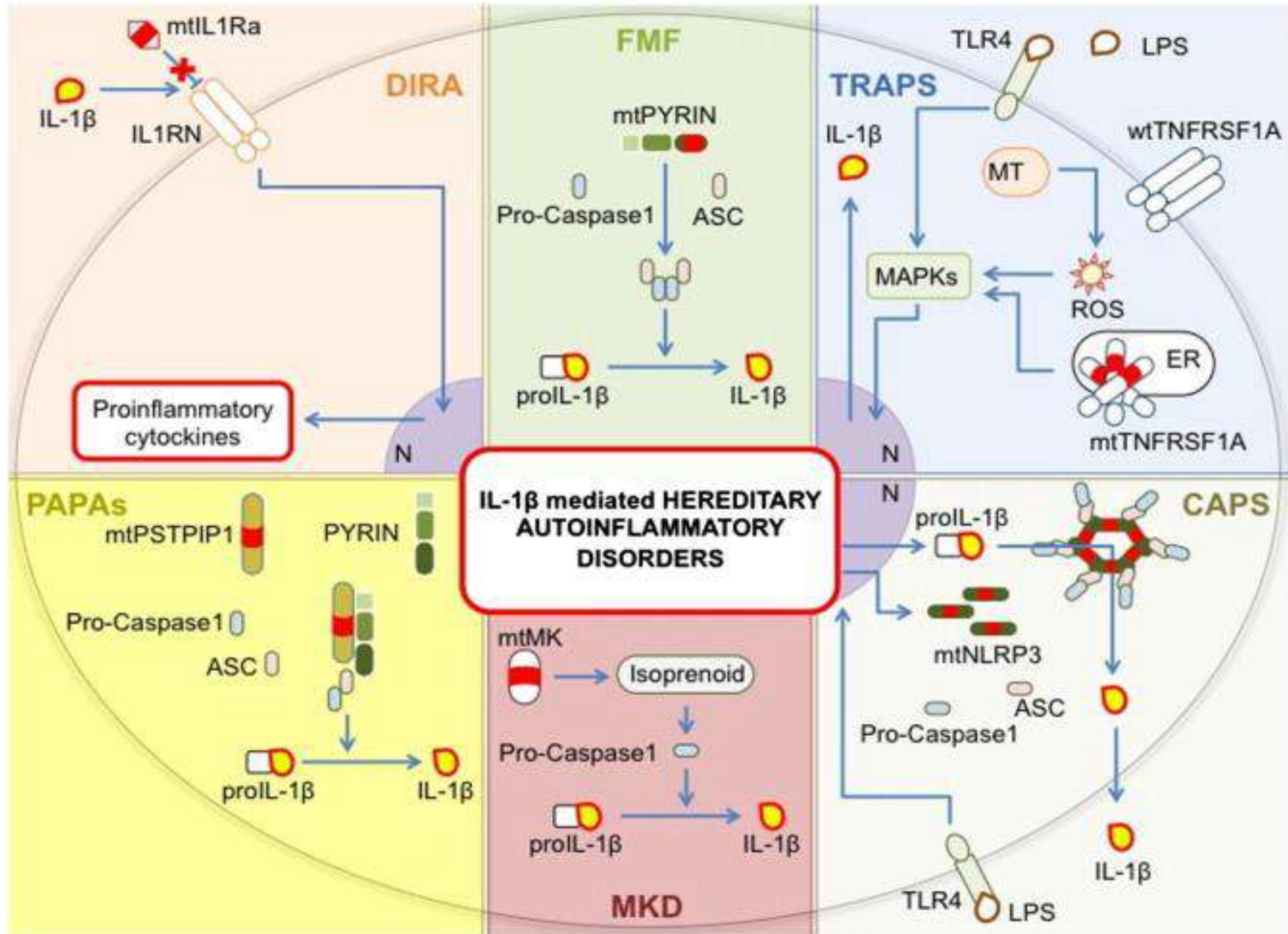
ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD): Adapter protein

CARD (caspase recruitment domain)

Procaspase-1, mely aktiválódva a pro-IL-1 $\beta$ -t hasítja és aktív IL-1 $\beta$ -t képez



Korábbi nevén **NALP3** (NACHT, LRR and PYD domain-containing protein 3) vagy cryopyrin



FMF: familiaris mediterrán láz, TRAPS: TNF-receptor asszociált periodikus szindróma, CAPS: cryopyrin-asszociált periodikus szindróma, MKD: mevalonát-kináz defektus, PAPA: pyogén steril arthritis, pyoderma gangraenosum, acne, DIRA: IL-1-receptor antagonistá deficiencia

# Familiaris mediterrán láz

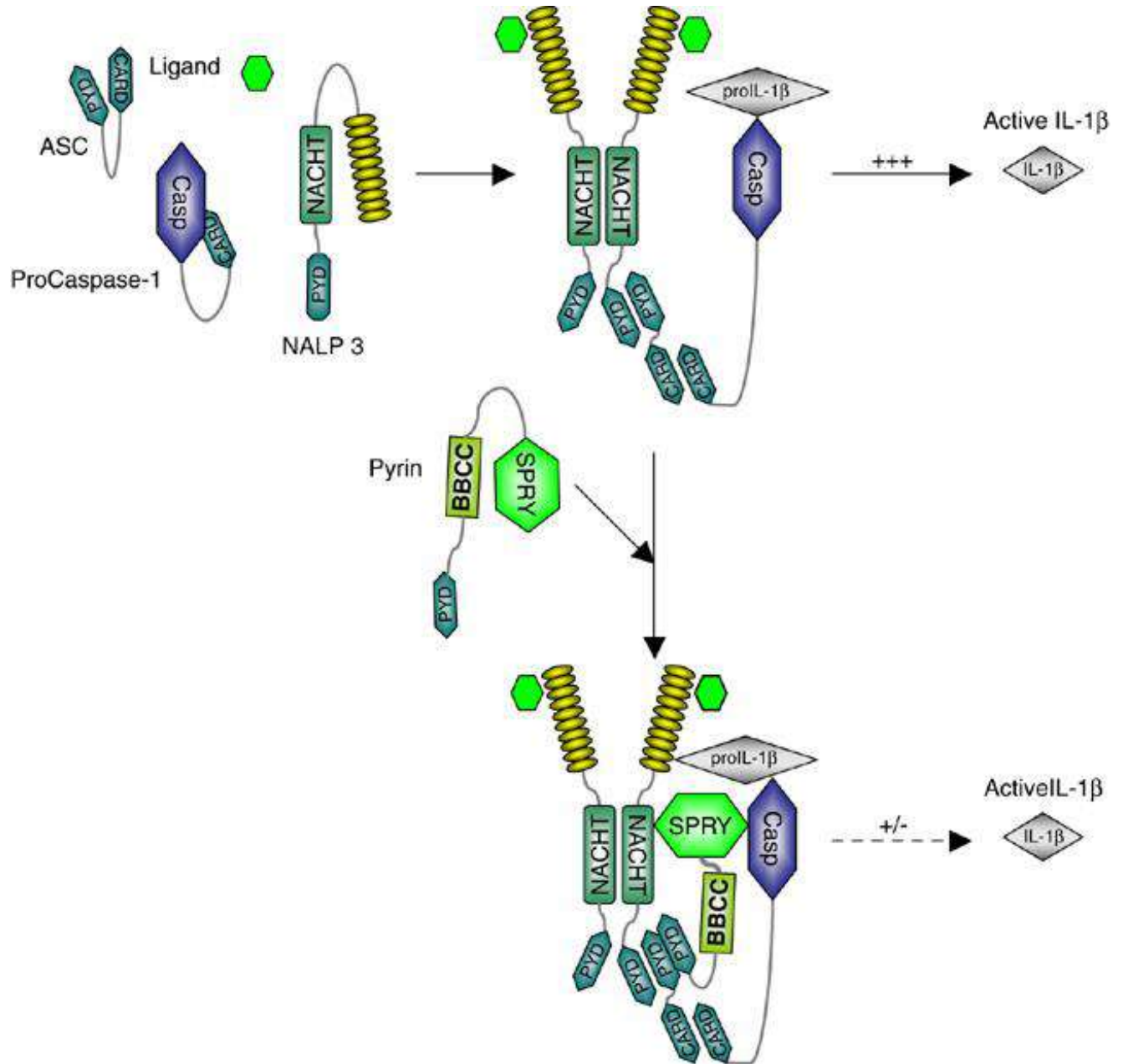
- Autoszomális recesszív
- 1-3 napos rohamok: synovitis, serositis, dermatitis, láz
- Hasi, mellkasi fájdalom (akár akut hasat utánozva)
- Erysipelás-szerű bőrtünet a lábszárakon
- Szövődmény: AA-amyloidosis
- Kezelés: colchicin élethosszig, attackok alatt: steroid, NSAID
- Colchicin-rezisztencia esetén: IL-1 antagonisták



A Pynin a MEFV gén terméke

Az IL-1 aktivációs komplexének szab lyoz ja

Mut ci ja (loss of function) az inflammaszóma g tl s nak cs kken s hez vezet



# Cryopyrin-asszociált periodikus syndromák (CAPS)

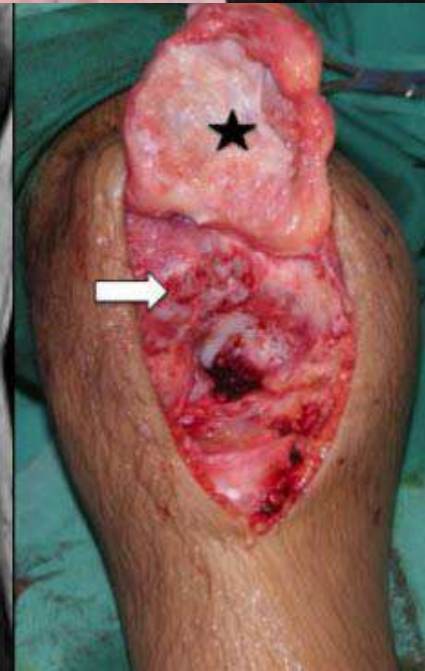
- Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS), chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA)/neonatal onset multisystem inflammatory disorder (NOMID)
- Autoszomális domináns
- Újszülött-gyermekkor kezdet
- Bőr, ízületek, szem, csontok, agyhártya gyulladása, láz, magas CRP, fvs – hideg expozíció után
- Súlyos esetek: hallásvesztés, hypertrophiás arthropathia, mentális és növekedési retardatio
- Kezelés: IL-1 antagonisták



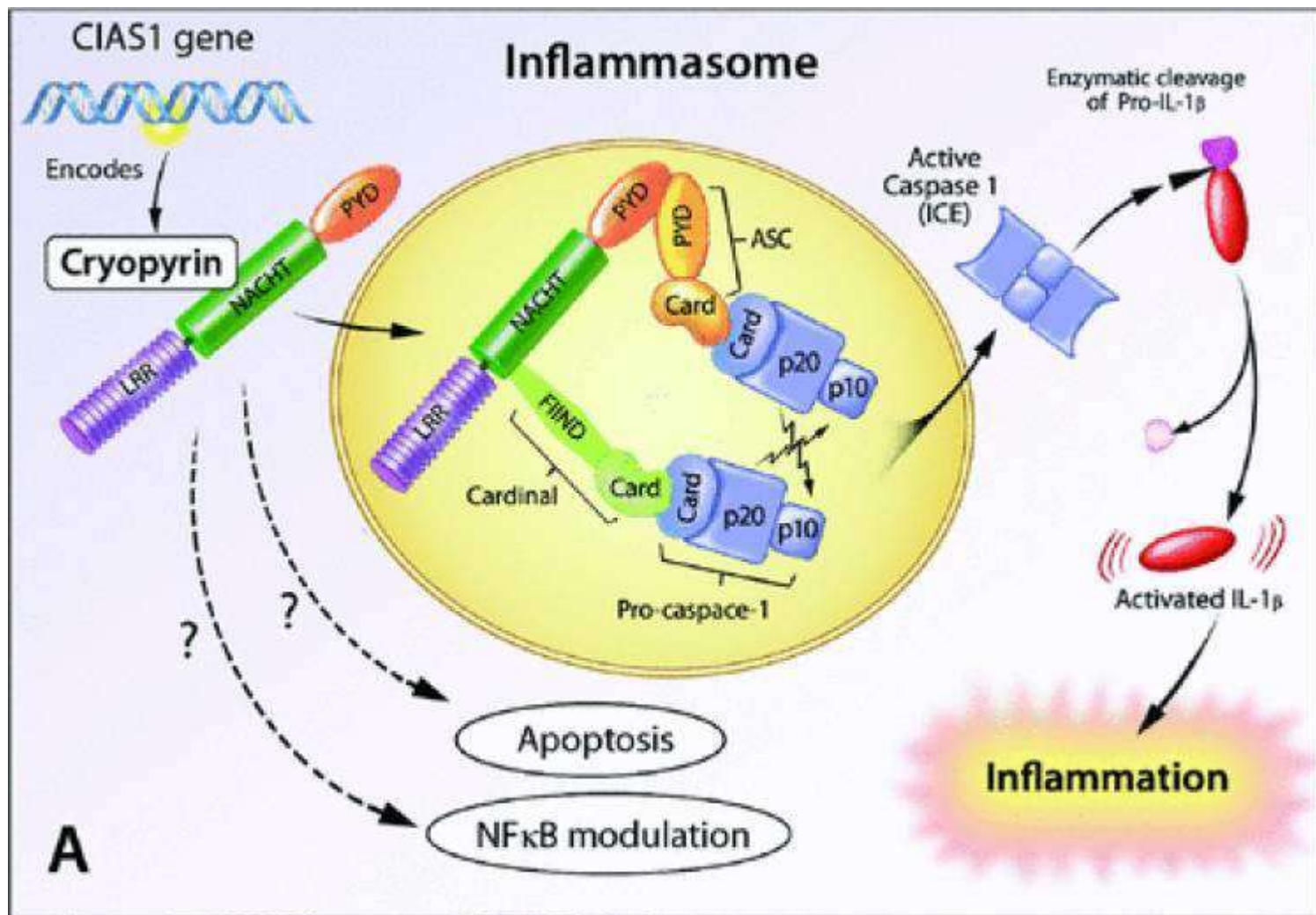


Ozen S, Nat Rev Rheumatol 2014

NOMID – Uritcariform  
exanthema,  
hypertrophiás  
osteoarthropathia és  
típusos arc



Forrás: [www.radiologycases.com](http://www.radiologycases.com)



NLR3 gén, más néven CIAS1 gén (cold-induced autoinflammatory syndrome-1) gén terméke a NALP3, más néven cryopyrin. A NACHT domén mutációja miatt spontán aggregálódik és aktiválódik a NALP3-inflammaszóma



# TRAPS – TNF-receptor asszociált periodikus syndroma

- 1982: „Familial Hibernian fever”
- Autoszomális domináns
- Láz (7-25 nap), migráló bőrkiütés és myalgia, fasciitis, hasi fájdalom, pericarditis, periorbitalis oedema, conjunctivitis
- Amyloidosis
- Colchicinre rosszul reagál
- Corticosteroidra változóan
- IL-1 antagonisták, refrakter esetekben TNF gátlók



FMF



TRAPS



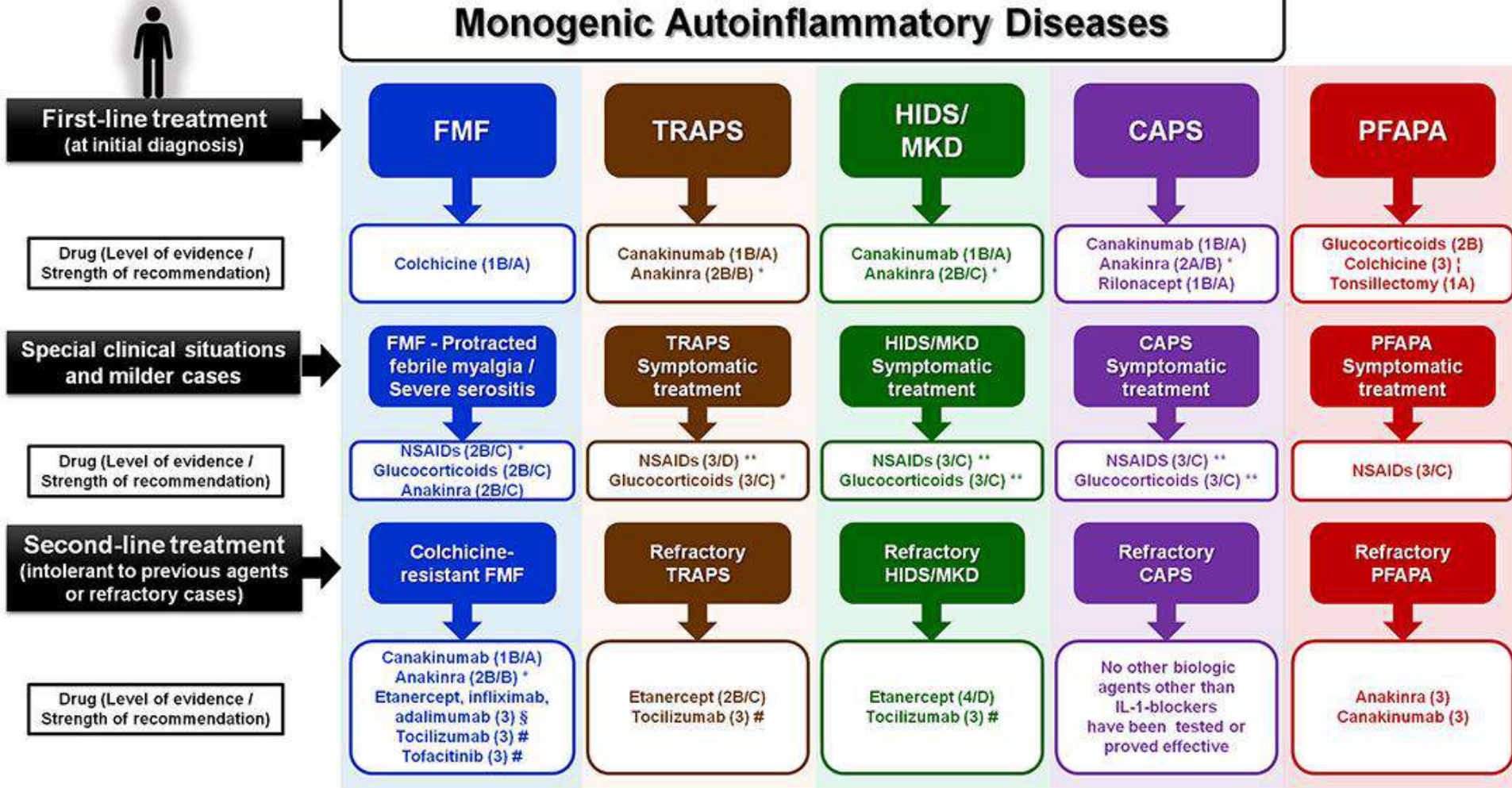
HIDS



MWS/FCAS

Table 1	Diseases	Gene Chromosome	Protein	Transmission	Clinical features
Periodic/ recurrent Fevers	Familial Mediterranean fever	<i>MEVF</i> 16p13.3	Pyrin	AR	Short duration of fever episodes: 24-48 hours. Abdominal and chest pain. Erysipelas-like erythema. High incidence of renal amyloidosis in untreated patients. Good response to Colchicine. Possible response to IL-1 blockade
	Mevalonate kinase deficiency	<i>MVK</i> 12q24	Mevalonate kinase	AR	Early onset (usually < 12 months). Mean duration of fever episodes: 4-5 days Poor conditions during fever episodes. Abdominal pain, vomiting and diarrhoea. Splenomegaly. Good response to steroids. High rate of self-resolution during adulthood. Amyloidosis is rare.
	TNF receptor associated periodic syndrome	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	p55 TNF receptor	AD	Prolonged fever episodes: 1-3 weeks Periorbital edema, monocytic fasciitis. Incidence of renal amyloidosis: 15-25%. Response to TNF- and IL-1 blockade
NLRPs-related diseases	FCAS, MWS, CINCA	<i>CIAS1/NALP3/NLRP3</i> 19q44	Cryopyrin	AD	FCAS: rash, fever and arthralgia after cold exposure. MWS: recurrent or sub-chronic urticaria-like lesions, sensorineural hearing loss, amyloidosis CINCA: as above + mental retardation, chronic aseptic meningitis and bone deformities Good response to IL-1 blockade
	NLRP12-associated Periodic Fever	<i>NALP12/NLRP12</i> 19p13	NLRP12	AD	Periodic fever after cold exposure, hearing loss
Granulomatous disorders	Blau's syndrome	<i>CARD15/NOD2</i> 16q12	CARD15	AD	Early onset (< 5 years) Polyarticular granulomatous arthritis, uveitis, skin rash Good response to anti-TNF monoclonal antibodies
Pyogenic disorders	PAPA syndrome	<i>PSTPIP1</i> 15q24-q25.1	PSTPIP1	AD	Pyogenic sterile arthritis, pyogenic gangrenosum, Cystic acne. Good response to IL-1 blockade.
	Majeed's syndrome	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	AR	Multifocal osteomyelitis, congenital dyserythropoietic anemia, inflammatory dermatosis
	DIRA	<i>IL1RN</i> 2q	IL1 receptor antagonist	AR	Neonatal-onset multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis. Dramatic response to Anakinra.

# Monogenic Autoinflammatory Diseases





# Polygénés autoinflammatorikus szindrómák

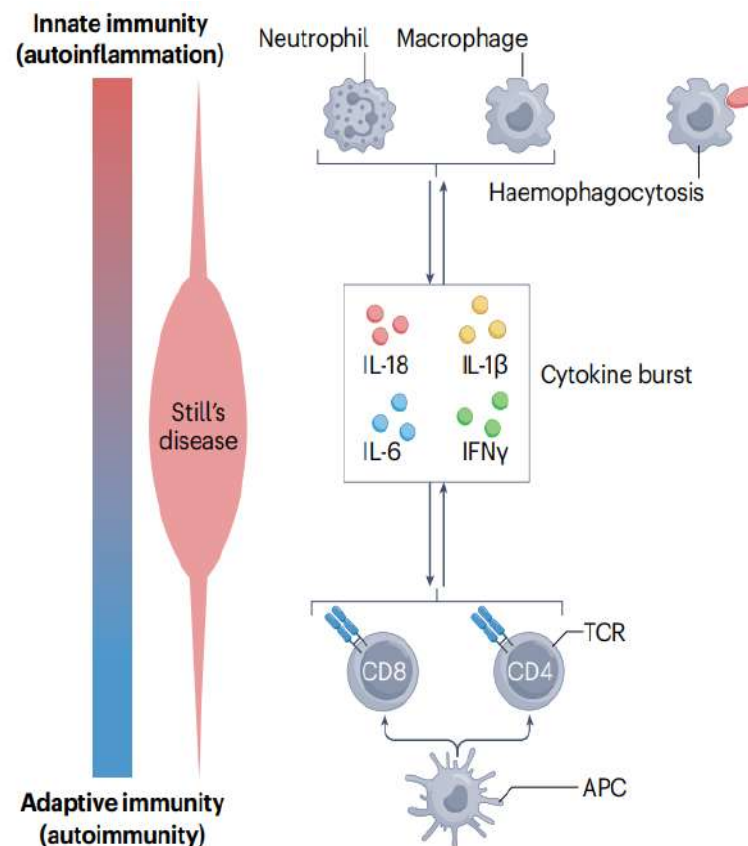
- Multiplex genetikai háttér – így genetikai vizsgálatok indikációja kérdéses, a diagnózis a klinikumon alapul
- Változó időbeli és klinikai megjelenés – fiatal felnőttkortól középkorúakig – enyhébb vs súlyos
- Leggyakoribb tünetek: láz, arthritis, serositis, bőrtünetek

# Polygénés autoinflammatorikus szindrómák

- Primer
  - Köszvény
  - Still betegség
  - Autoinflammatorikus pericarditis, polyserositis
  - Schnitzler szindróma
  - SAPHO szindróma
  - PFAPA szindróma
- Szekunder
  - Szisztémás autoimmun betegségekben (SLE, SSc, ANCA-vasculitisek) megjelenő tünetcsoport – gyakran átmeneti, de adott időszakban autoinflammációra jellemző mechanizmusok uralják a klinikai képet

# Still betegség

- Polygénés eredet: a **természetes immunválasz** regulátorainak zavara... de az **adaptív immunválasz** dysregulációja is jelen van (II. osztályú HLA gének)
- IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 fontos szerepe
- Inflammaszóma aktivitás  $\uparrow$
- Krónikus fázisban T-sejt mediált folyamatok  $\uparrow$





# Still betegség

- **Láz** (>39°C, rekurráló, >7 nap)
- **Lazacszínű bőrtünet**, gyakran a törzsön és lázzal egy időben
- **Arthritis/arthralgia, Myalgia**
  - Oligoarthritis – főleg nagyízületek
  - Poly- vagy monoarthritis is lehet
  - Esetek harmadában erosio
  - Nem feltétlen van jelen



# Still betegség

- **Magas We, CRP, Fvs (neutrophilia), kiugró ferritin, emelkedett transzaminázok**
- **Torokfájás, serositis, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia**
- **Diff Dg:**
  - malignitás,
  - fertőző betegségek,
  - egyéb immunmediált gyulladáshoz kapcsolódó betegségek,
  - monogenés autoinflammatorikus kórképek

## Yamaguchi diagnosztikus kritérium

Major criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fever <math>&gt;39^{\circ}\text{C}</math>, lasting 1 week or longer</li><li>• Arthralgia or arthritis, lasting 2 weeks or longer</li><li>• Typical rash</li><li>• Leukocytosis <math>&gt;10\,000/\text{mm}</math> with <math>&gt;80\%</math> polymorphonuclear cells</li></ul>
Minor criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sore throat</li><li>• Recent development of significant lymphadenopathy</li><li>• Hepatomegaly or splenomegaly</li><li>• Abnormal liver function tests</li><li>• Negative tests for antinuclear antibody and rheumatoid factor (IgM)</li></ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections</li><li>• Malignancies</li><li>• Other rheumatic diseases</li></ul>

Five or more criteria are required with 2 or more being major criteria for diagnosis of AOSD

---

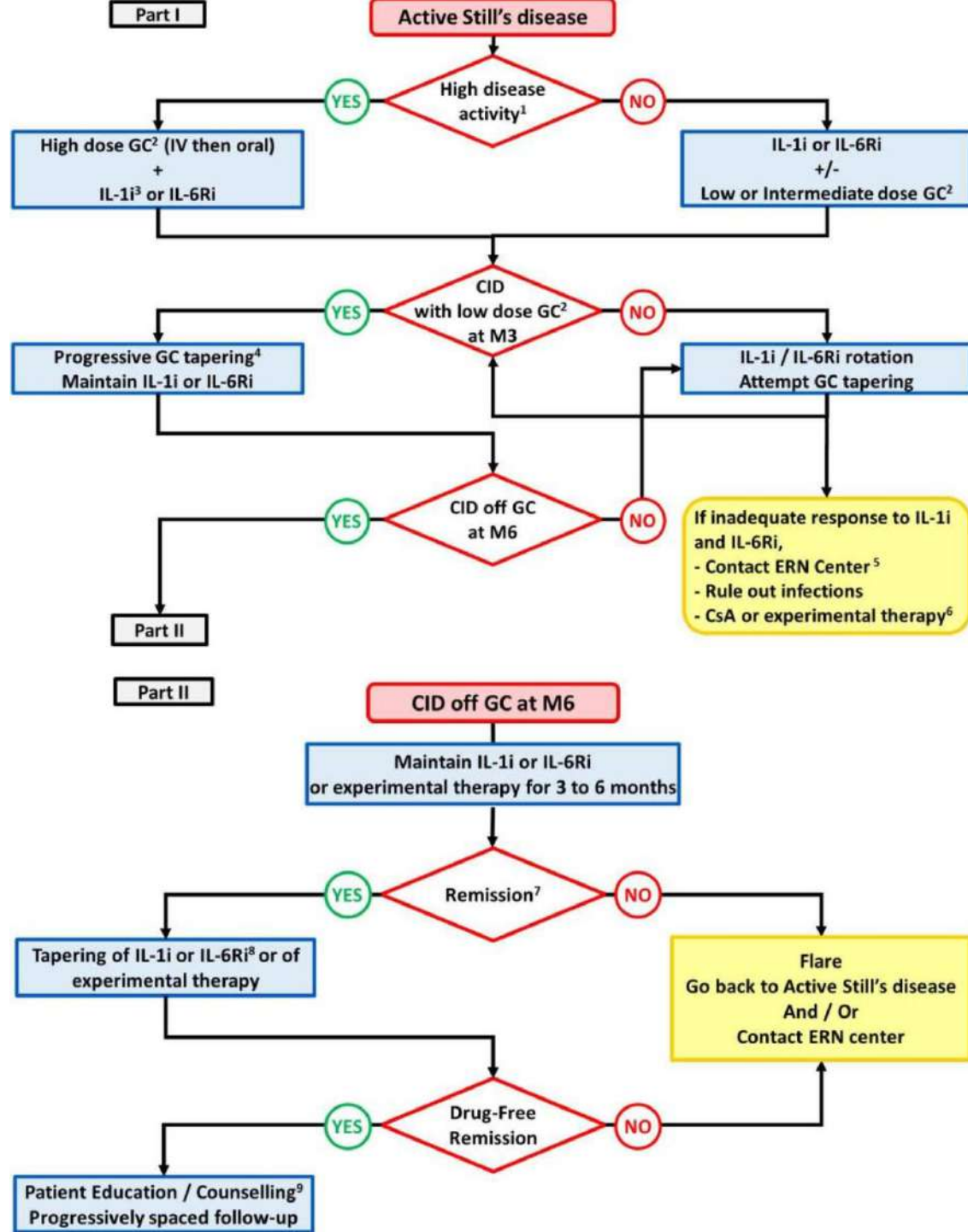
Abbreviations: AOSD, adult-onset Still's disease; IgM, immunoglobulin M.

# Still betegség

- Heterogén betegcsoportok
  - 1. csoport ‘juvenilis’: fiatal életkor, bőrtünet, myalgia, torokfájás, splenomegalia.
  - 2. csoport ‘uncomplicated’: a többi csoporthoz képest alacsonyabb süllyedés, ferritin és betegségaktivitás. Belső szervek érintettség ritka.
  - 3. csoport ‘hyperferritinémiás’: magas ferritin, láz, ízületi gyulladás
  - 4. csoport ‘catastrophic’: Idős kor, magas betegségaktivitás. Myalgia, torokfájás, máj érintettség. Magas mortalitás, életet veszélyeztető komplikációk.

# Still betegség

- Th:
  - GCS, MTX
  - IL1-gátló: anakinra, canakinumab
  - IL6R-gátló: tocilizumab
  - JAK-gátló, IFN- $\gamma$ -gátló
  - Sirolimus, Calcineurin inhibitor



# Makrofág aktivációs szindróma (Hemofagocitás lymphohystiocytois)

- Okok:
  - Genetikai prediszpozíció (primer)
  - Reumatológiai: Still-kór, SLE, RA, vasculitis, myositis
  - Infectio: EBV, CMV, HIV, COVID, Influenza, TBC
  - Malignitás: főként hematológiai malignus kórképek, de solid tumor is lehet
- 3F -> **F**ever, **F**alling blood counts, **F**erritin ↑
- Jellemzők:
  - Láz
  - Cytopaenia (akár 1 sejtvonala is)
  - Hepatosplenomegalia
  - Hemofagocytosis csontvelő biopsziával igazolva
  - CRP ↑
  - We normál vagy ↓
  - Ferritin ↑
  - Transzaminázok ↑
  - Triglicerid ↑
  - Fibrinogén ↓
  - LDH ↑
  - NK-sejt aktivitás ↓

H-Score

Metric	Result	Score
Known underlying immunosuppression (HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy, i.e. glucocorticoids, ciclosporin, azathioprine)	No	0
	Yes	18
Temperature (°C)	<38.4	0
	38.4-39.4	33
	>39.4	49
Organomegaly	No	0
	Hepatomegaly or Splenomegaly	23
	Hepatomegaly and Splenomegaly	38
Number of Cytopenias (Haemoglobin <92g/l, White Cell Count ≤5.0x10 <sup>9</sup> /l, Platelets ≤110x10 <sup>9</sup> /l)	1	0
	2	24
	3	34
Ferritin (ug/l)	<2000	0
	2000-6000	35
	>6000	50
Triglyceride (mmol/l)	<1.5	0
	1.5-4	44
	>4	64
Fibrinogen (g/l)	>2.5	0
	≤2.5	30
AST (U/l)	<30	0
	≥30	19
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	No	0
	Yes	35



**Fever + Falling blood counts + Raised ferritin**

**Evaluation of HLH**

- Full blood count, Fibrinogen, Electrolytes,
- Triglycerides, LDH, Renal profile, Liver function tests,
- Bone marrow biopsy, Soluble CD25,
- Activity of NK cells, Assessment of splenomegaly

**Diagnosis of HLH**

- Meets 5/8 HLH-2004 criteria
- HScore ≥ 168

**Additional evaluation**

- Etiological examination (bacteria, fungi, viruses, atypical pathogens, especially EBV-DNA);
- Malignancy screening (PET-CT, biopsy, etc.);
- Autoimmune antibody tests (ANA, ENA, ANCA, etc.);
- HLH-related gene sequencing
- Screening for other rare causes

Criteria	HLH-2004	HScore
Fever (°C)	≥38.5	38.4-39.4: 33 points >39.4: 49 points
Organomegaly: Splenomegaly Hepatomegaly	S	H or S: 23 points H and S: 38 points
Cytopenia: Hemoglobin: Hgb (g/dL) Platelet: Plt (*10 <sup>9</sup> /L) Neutrophil: Neut (*10 <sup>9</sup> /L)	C ≥ 2 lineages Hgb < 9 Plt < 100 Abs Neut < 1	2 lineages: 24 points 3 lineages: 34 points
Triglycerids (mmol/L)	≥ 3	1.5-4: 44 points > 4: 64 points
Fibrinogen (g/L)	≤ 1.5	≤ 2.5: 30 points
Ferritin (ug/L)	≥ 500	2000-6000: 35 points > 6000: 50 points
Hemophagocytosis	Bone marrow, spleen, or lymph nodes	Present (bone marrow): 35 points
NK cell activity	Low or absent	
sCD25 (sIL2R, U/mL)	≥ 2400	
Serum AST (IU/L)		≥ 30: 19 points
Immunsuppression		Present: 18 points

**Primary HLH**

**Familial HLH**

- FHL-1, FHL-2, FHL-3  
FHL-4, FHL-5

**Pigmentary disorders associated with HLH**

- Chediak-Higashi syndrome
- Hermansky-Pudlak syndrome 2
- Griscelli syndrome type 2

**X-linked lymphoproliferative**

- XLP-1
- XLP-2 (XIAP deficiency)

**Others**

- NLRC4 mutations
- CDC42 mutations
- Lysinuric protein intolerance
- Chronic Granulomatous Disease, etc.

**Secondary HLH**

**Infection**

- Virus (EBV, CMV, HIV, etc)
- Bacteria, Parasite, Fungal

**MAS-HLH**

- sJIA, SLE, AOSD, etc

**Malignancy triggered HLH**

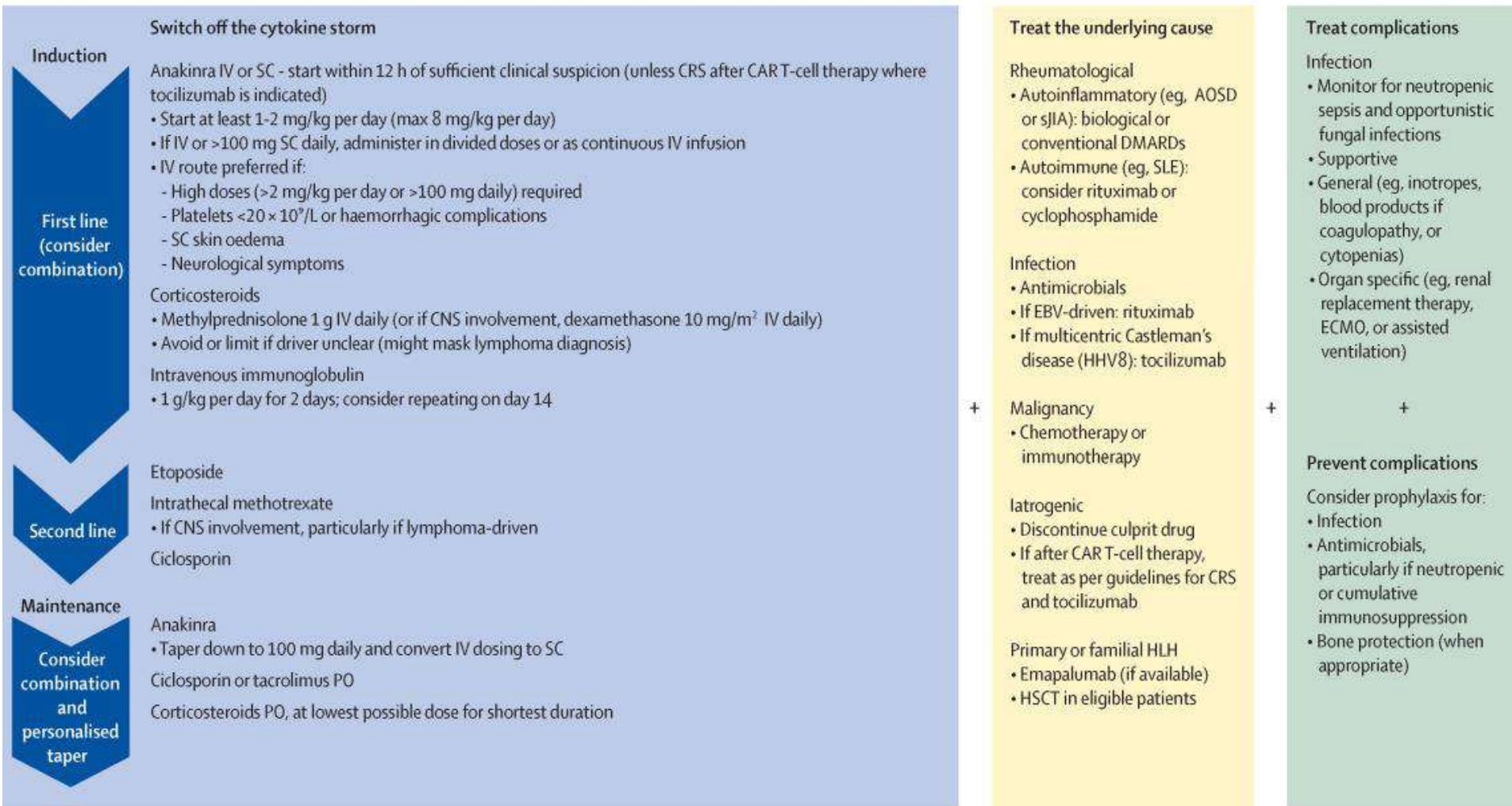
- Hematologic malignancies
- Solid tumors
- Unclassified malignancy
- HLH occurring during chemotherapy

**Others**

- Transplant-related HLH
- Drug-induced HLH, etc

# Makrofág aktivációs szindróma (Hemofagocitás lymphohystiocytois)

Consider in parallel





# SAPHO szindróma

- Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis
- Leggyakrabban az elülső mellkasfal érintett: Sternoclavicularis, sternocostalis arthritis
- Spondylitis – 30% - leggyakrabban: háti szakasz
- Sacroileitis
- Bőrtünetek – neutrophil dermatosis
- IBD-szerű enterocolitis
- Terápia: corticosteroid, biszfoszfonát, mtx, TNF-gátló



# Sapho syndrome

Acne conglobata  
Neutrophil dermatosis  
Palmo-plantaris pustulosis

(Lehet még: psoriasis vulgaris,  
hydradenitis suppurativa)



# Recidiváló pericarditis

- Recidiváló: az első pericarditises epizódot követő 18 hónapon belül relapsus
- Autoimmun (ANA, anti-heart antibodies (AHA), anti-intercalated disk antibodies (AIDA))  
<-> Autoinflammatorikus eredet (Inflammaszóma mediált, IL-1 ↑)
- Jellemzők:
  - Pericarditis/pleuropericarditis
  - Láz
  - Magas CRP
  - Emelkedett transzaminázok
- Diff. Dg.: Autoimmun kórképek (SLE, RA, MCTD, SS, SScl...), Infekció (vírus, baktérium, gomba), Malignitás
- Terápia: Aspirin, Colchicin, corticosteroid, azathioprin, methotrexate
- IL-1-gátlás

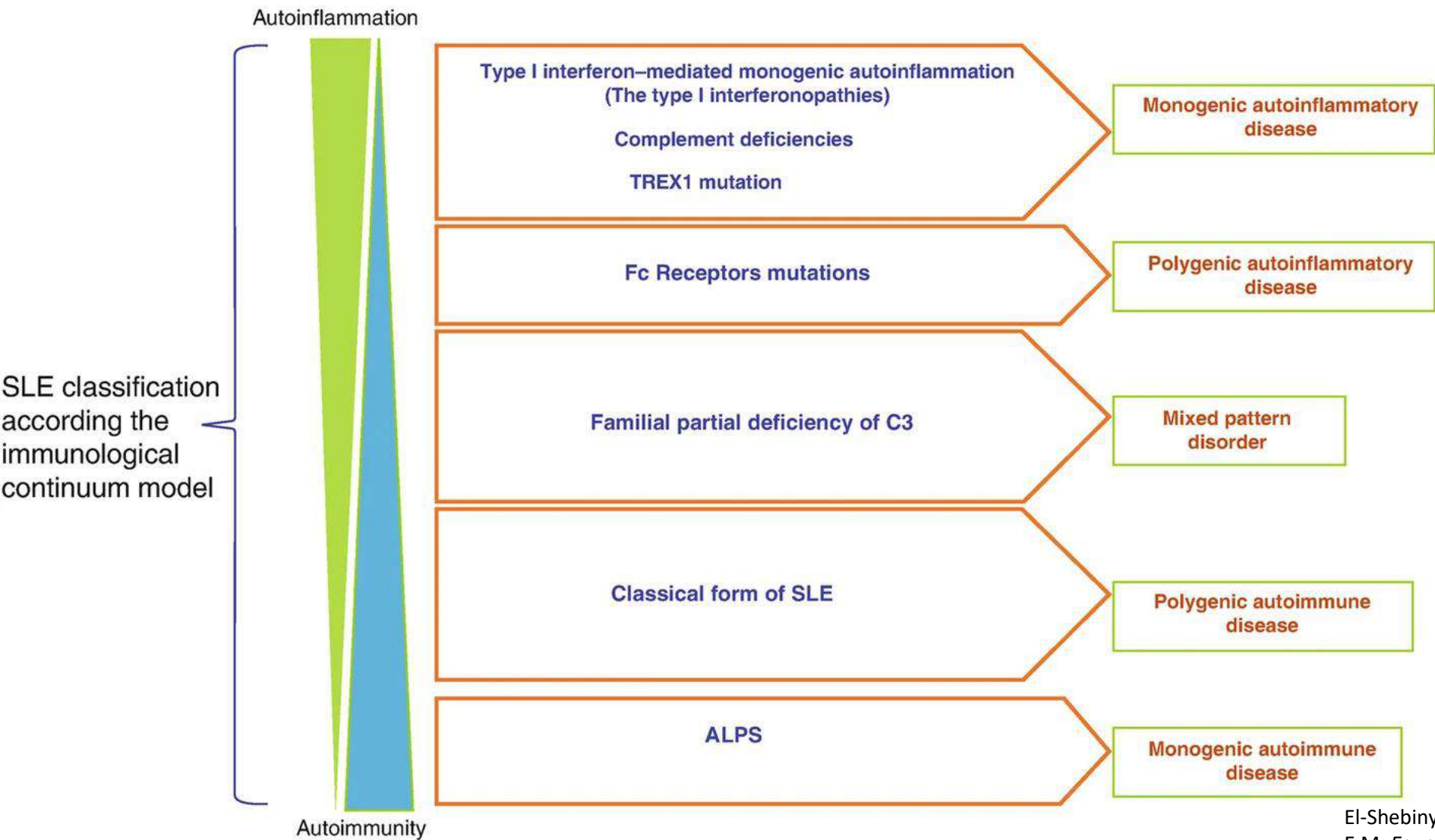
# PFAPA syndrome

- Periodikus láz, aphtosus stomatitis, pharyngitis, (cervicalis) adenitis
- Átlagosan havonta jelentkező rohamok
- Dg: gyermekkor – kora felnőttkor
- Legalább két tünet háromból (lázon kívül): 60%
- Terápia: rövid corticosteroid kezelés roham esetén – colchicin – IL-1-gátlás

# Schnitzler syndroma

- Medián életkor a tünetek kezdetén: 55 év
- Visszatérő láz
- Urticiform bőrkiütés
  - Törzsön ill. végtagokon – gyakran a lázzal egy időben
- Csont- és/vagy ízületi fájdalmak
  - Alsó végtagi dominancia
  - Valódi synovitis ritka
- Paraproteinaemia
  - IgM kappa
- Lymphadenomegalia, neuropathia
- IL-1-gátlás a megfelelő kezelés

# SLE az autoimmun-autoinflammáció spektrumon



# SLE az autoimmun-autoinflammáció spektrumon

- Interferon- $\alpha$  az SLE és autoinflammatorikus betegségek patogenezisében is fontos szerepet játszik
- Kapocs az autoinflammáció és autoimmunitás között
- TLR és inflammaszóma aktivitás
- Magas IFN szint -> **Láz, arthritis, serositis, cutan manifesztáció**, cytopaenia, nephritis, központi idegrendszeri érintettség
- Magas CRP
- Egyéb szisztémás autoimmun kórkép esetén is jelen lehetnek a autoinflammációra jellemző mechanizmusok -> autoinflammatorikus fenotípus
- Terápiás jelentősége van... ilyenkor IL-1, IL-6 gátlás részesítendő előnyben.



# Autoinflammatory

