



**PTE KK**  
**Gyermekgyógyászati**  
**Klinika**



# Autoinflammációs kórképek

**Dr. Mosdósi Bernadett**

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika

MIT- MGYT ülés, Salgóbánya, 2019.03.30.



# Történeti áttekintés

- 1802: Heberden: első esetismertetés
- 1948: Raimann: periódikus láz kifejezés
- 1987: „Marshall disease” - PFAPA
- 1997: MEFV gén
- 1999: Mc Dermott, Kastner: familial autoinflammatory syndromes (FAIS)
- 2000 évektől új, monogénes kórképek felismerése
- 2003: John and Gilsdorf
- 2012: Next Generation Sequencing (NGS) technológia
- 2017: interferonopathia



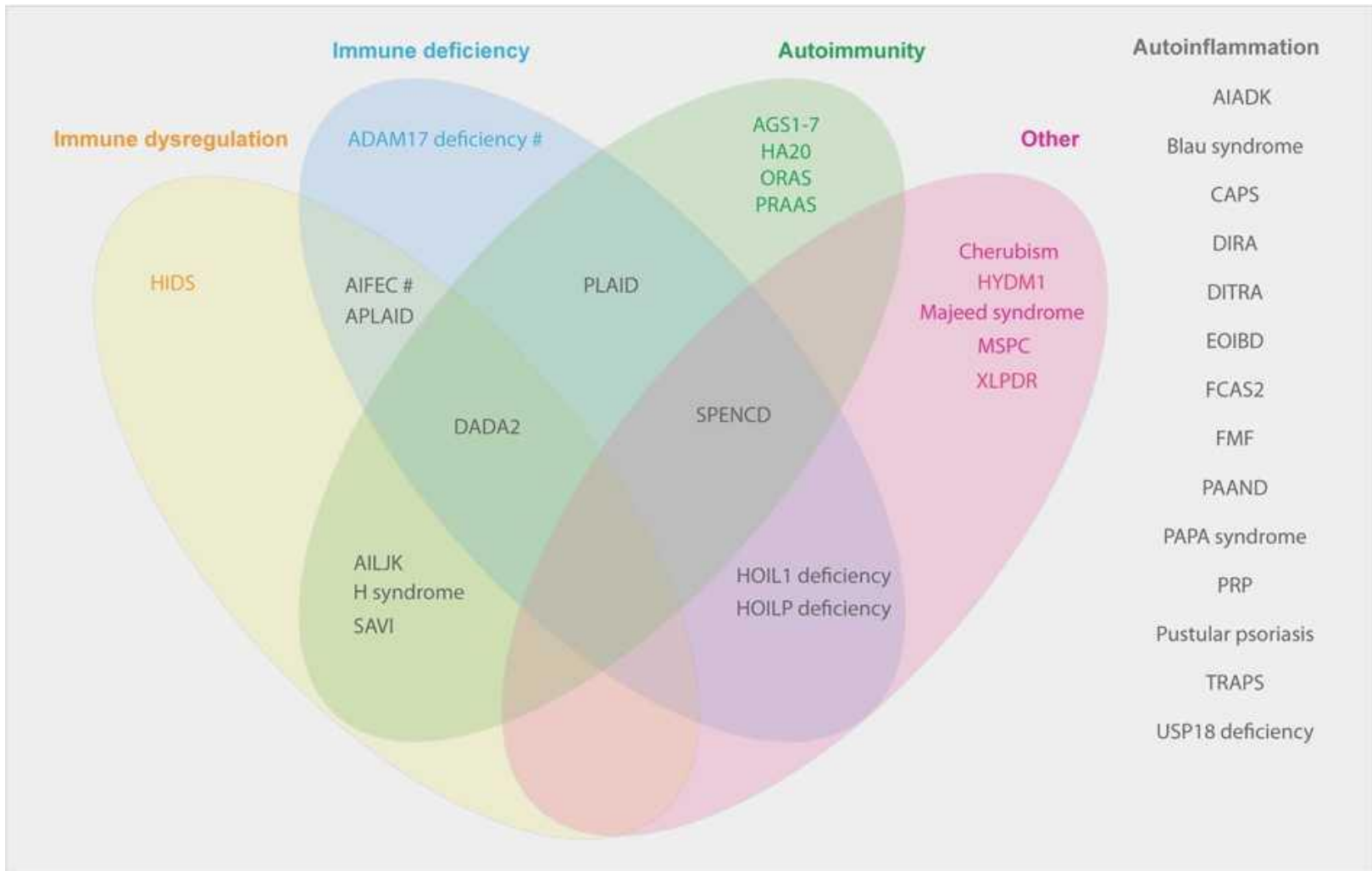
- Ok nélküli szisztémás gyulladás - tünetmentes periódus
- Epizódikusak > periódikusak (? trigger )
- Természetes immunrendszer zavara
  - Nincs infekció – trigger (?)
  - Nincs antigén specifikus T-,B ly, nincs autoantitest
  - Nincs HLA-asszociáció



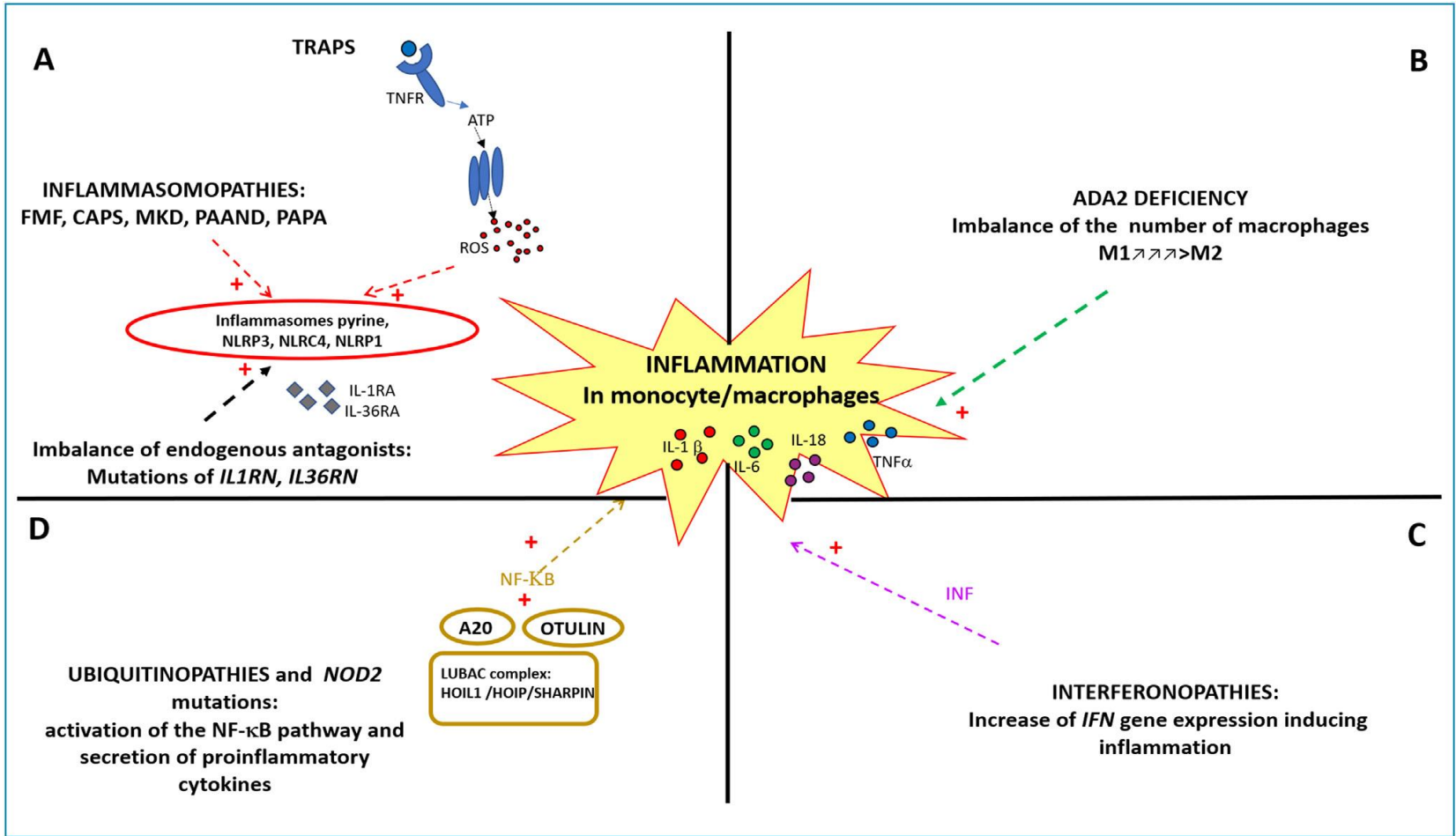


- **Definíció:** John and Gilsdorf, 2003
  - $3 \leq$  lázas epizód 6 hónap alatt
  - legalább 7 nap időközzel
  - epizódok között jó általános állapot
  - normál növekedési ütem
  - egyéb okok kizárhatók !
- **Klinikum:** átfedő klinikai tünetek  
szisztémás gyulladás: steril!
- **Laboratórium:** fvs, CRP, SAA emelkedett  
Genetika

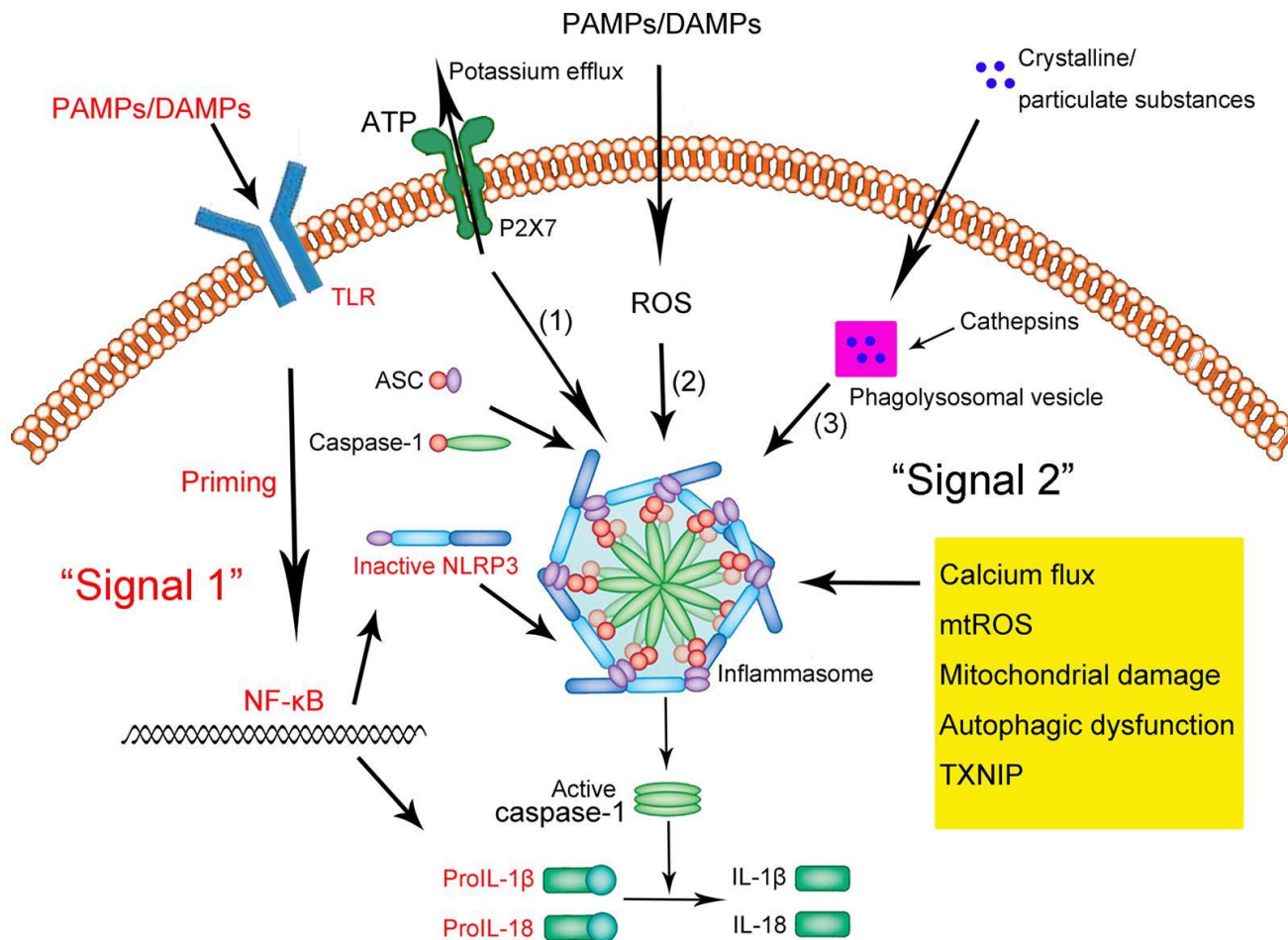




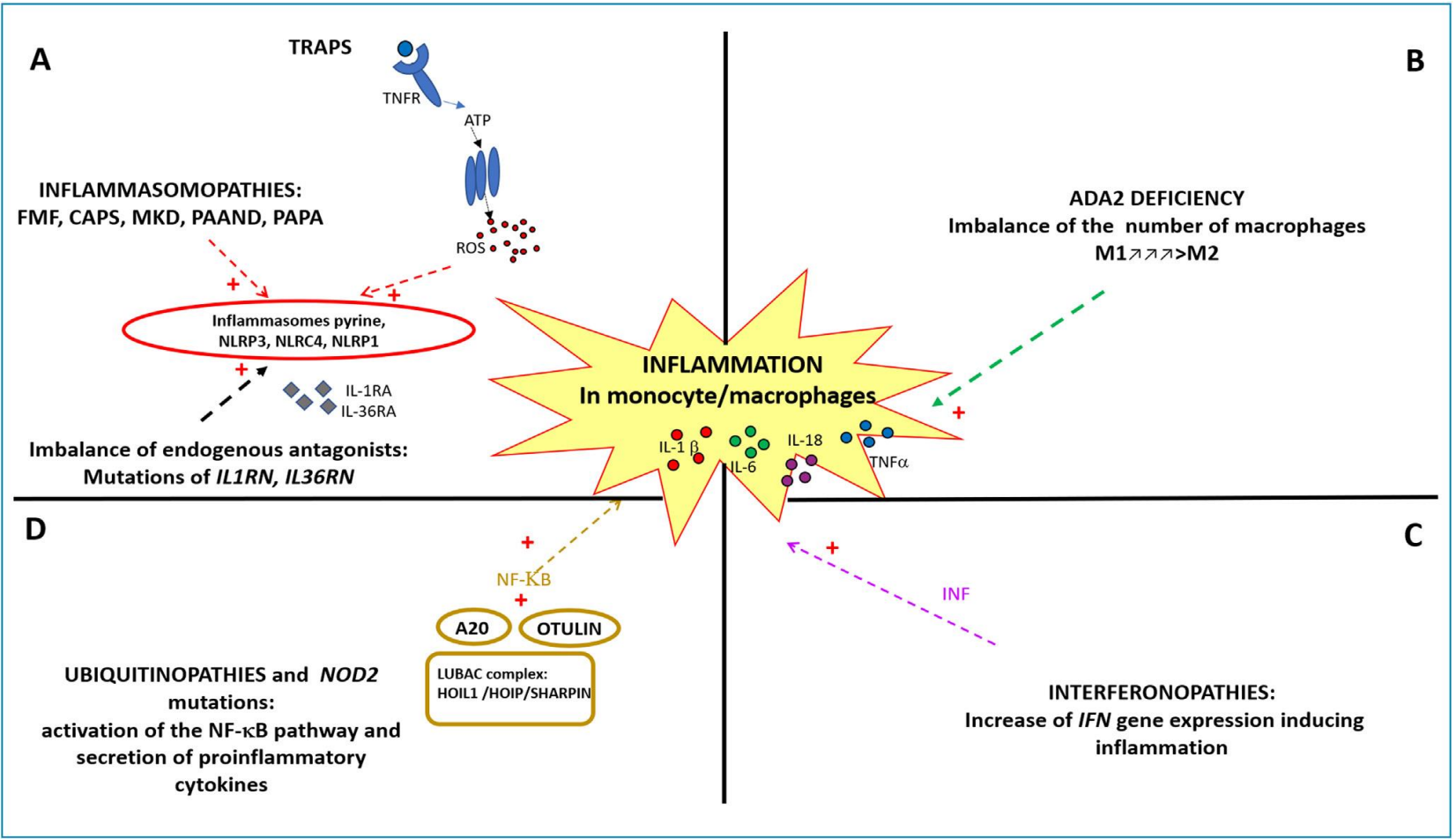
# Pathomechanizmus



# Inflammaszóma



# Pathomechanizmus







# Osztályozás

- **Öröklődő:**
  - **AR:** FMF, HIDS, DIRA
  - **AD:** TRAPS, CAPS
- **Idiopathias:** PFAPA, SOJIA, Behcet , Köszvény, Schnitzler-sy.
- **Pyogén:** CRMO, PAPA, Majeed- sy., Familiaris rec arthritis
- **Granulomatózus:** M. Crohn, Blau-szindróma
- **Psoriasisal jelentkező:** IL-36RA def., CARD-14
- **Interferonopathiak:** Candle sy, Aicardi-Goieres sy, SAVI
- **Egyéb**



# Familiáris mediterrán láz (FMF)



- Leggyakoribb típus
- Korai kezdet, súlyos morbiditás
- AR, 16p54 génmutáció: MEFV : pyrin=marenosttrin
- Török, örmény, arab, nem askhenázi zsidók, görög
- Férfiak
- Jelentkezési i.: 60 %-a 10 éves kor előtt !, de késői kezdet is ismert



# Klinikai tünetek

- Attack: hetente ↔ 3-4 havonta
- Láz: 1-3 napig tart
- Serositis:
  - steril peritonitis: 95 %
  - pleuritis: 25-80%, unilateralis
- Arthritis: mono/oligo, nagy ízület, nem destruktív
- Erysipeloid erythema
- Myalgia, meningitis, orchitis, infertilitas
- Lab.: emelkedett gyulladásos paraméterek  
Genetikai dg.: !





# Diagnosztikus kritérium

**Dg. =2 major / 1 major +2 minor**

## Major:

- Rec. lázas állapot peritonitis, synovitis, pleuritissel
- AA-típusú amyloidosis
- Folyamatos colhicin kezelésre jó terápiás válasz

## Minor:

- Visszatérő lázas állapot: 12 óra-4 nap
- Erysipelas jellegű erythema
- Pozitív családi anamnézis



- **Szövődmény:**

- **Vese amyloidosis:** kezelés nélkül 90%-ban

- **Krónikus hasi fájdalom** (adheziók)

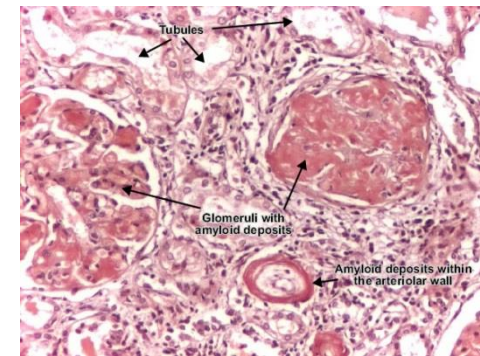
- **Terápia:**

- **Colchicine:** 0,5-2 mg/die, élethossziglan

- NSAID, GC

- **biológiai terápia:** IL-1 antagonistá

- (anakinra, canakinumab)

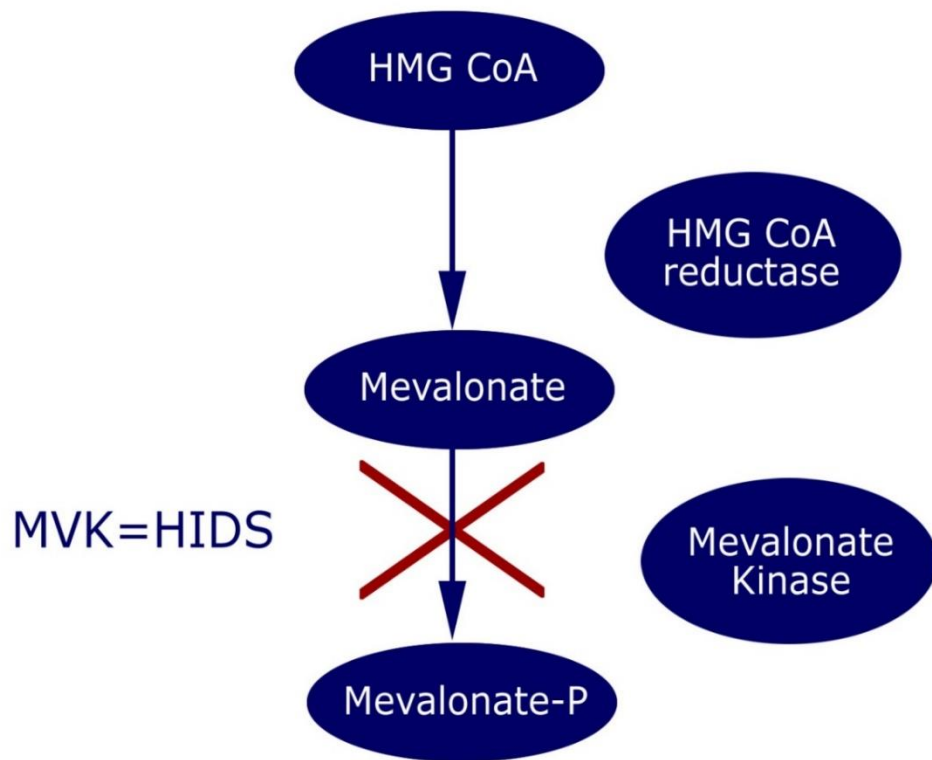




# Hyper IgD szindróma (HIDS)



- AR,12q24
- MVK gén





- Korai kezdet , oltások provokálhat
- Klinikum:
  - 4-8 hetente, 3-7 napig tartó magas láz,
  - nyics↑, polyarthralgia/arthritis, bőr, GI tünet
- Lab.: IgD>100 U/ml, IgA↑  
vizelet mevalonsav↑, MK aktivitás mérése  
genetika
- Th.: ? szteroid, simvastatin, thalidomid, etanercept
- Szövődmény: béladhézió (10%), amyloidosis (2%)



# Cryopyrin Asszociált Periódikus láz szindrómák (CAPS)



- **FCAS**= familiáris hideg autoiflammatorikus szindróma
- **MWS**= Muckle-Wells szindróma
- **CINCA**=chronic infantile neurologic cutaneous articular
- **NOMID**= neonatal-onset multisystem inflammatory dis.

AD, 1q44, NLRP3 protein=cryopyrin



Jellemzők	FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Súlyosság	enyhe	közepes	súlyos
Trigger	hideg	nem ismert	nem ismert
Láz/kiütés gyakorisága	naponta, cirkadián ritmus	variábilis (ritka/naponta)	variábilis, általában láz ritkán, kiütés naponta
Izületi érintettség	arthralgia	arthralgia, arthritis	arthralgia, arthritis, túlnövésees arthropathia
Idegrendszeri érintettség	nincs	nincs	krónikus aszeptikus meningitis (fejájás, mentális retardáció)
Szem érintettség	conjunctivitis	conjunctivitis, uveitis	uveitis, papilla oedema, optikus neuritis
Hallászavar	nincs	gyakori (60-70%)	gyakori (60%≤)
Amyloidosis	Nincs	gyakori (25%)	gyakori (25%)
Öröklődés	AD	AD, (de novo)	de novo, (AD)

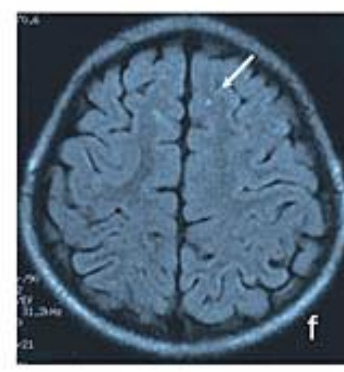


# Muckle-Wells szindróma



<http://autoinflammatory.org/mw.php>

# CINCA, NOMID



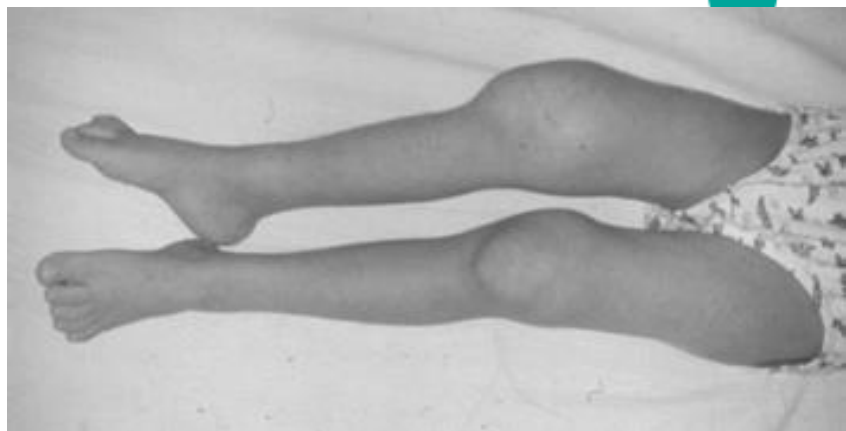


Figura 2 – Aumento de volume em joelhos e tornozelos com importante limitação em flexão e incapacidade funcional.



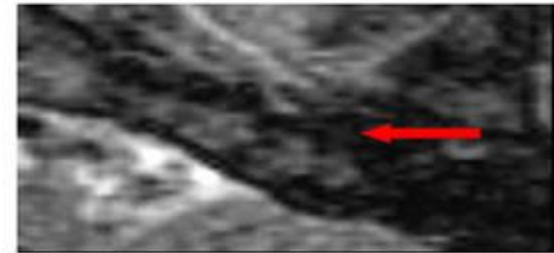
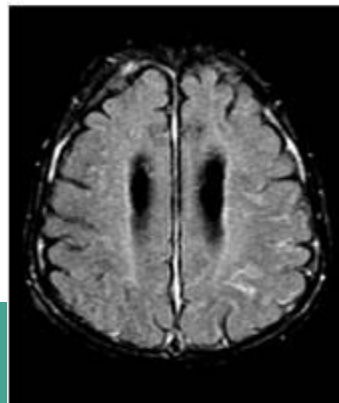
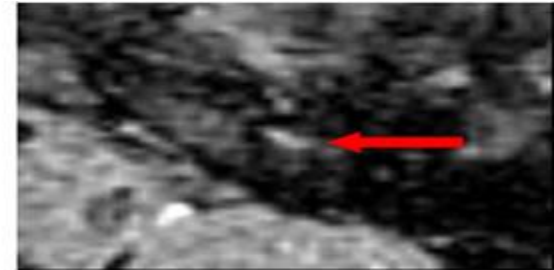
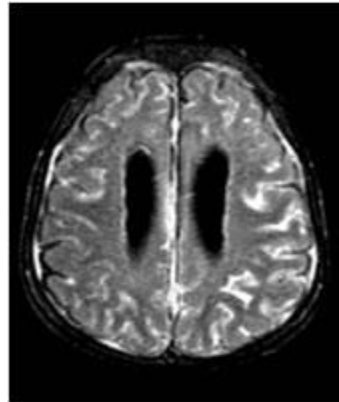


# Terápia



## Biológiai terápia:

- IL-1 rec. antagonisták: anakinra, canacinumab
- IL-1 $\beta$  antagonisták: rilonasept

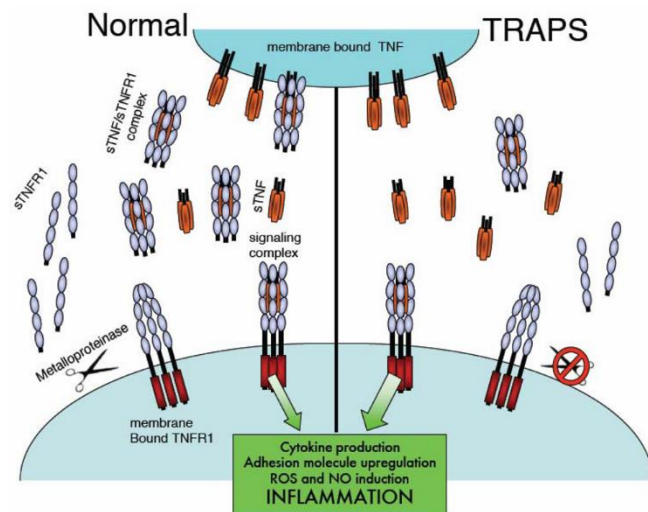




# Tumornekrózisfaktor-receptor asszociált szindróma (TRAPS)



- AD, 12p13, TNFRSF1A, TNFR1 „shedding” zavara
- Jelentkezési idő.: 1-53 év
- Klinikum.
  - attack: 6 nap-hetek, néhány attack/év
  - láz: elhúzódó !
  - serositisek
  - migráló myalgia, migráló rash, szemtünet
- Szövődmény.: amyloidosis (2/3), béladhéziók
- Terápia.: szteroid, a- TNF- $\alpha$  (etanercept), IL-1 antagonista





# Pyogen steril arthritis, pyoderma gangrenosum (PAPA)



- AD, 15q24-25,1, PSTPIP1- CD2-kötő protein 1
- Jelentkezési idő: kora gyermek- kora felnőttkor
- Klinikum:
  - láz
  - arthritis: destruktív
  - bőr: pyoderma gangrenosum  
nodulocysticus acne
- Terápia: biológiai terápia





# DIRA (Def. IL-1Rec)

- AR
- Csecsemőkori kezdet
- Láztalan !
- Klinikai tünetek:
  - pustulosus bőrtünetek
  - steril osteomyelitis, periostitis
- Th: IL-1 receptor antagonista



A Before treatment



B After treatment

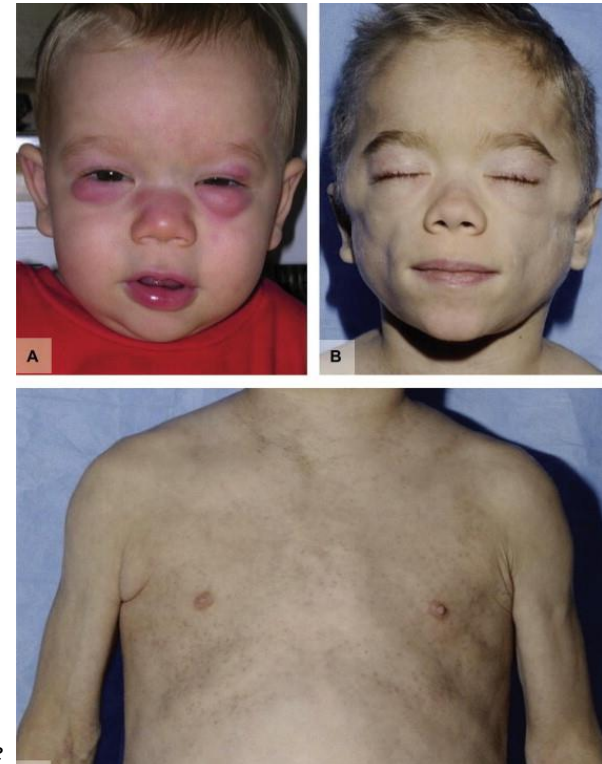






# CANDLE

- Chronic neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperature
- hepatomegalia
- periorbitalis odema
- dilatatív kardiomyopátia
- lipodystrophia



# SAVI

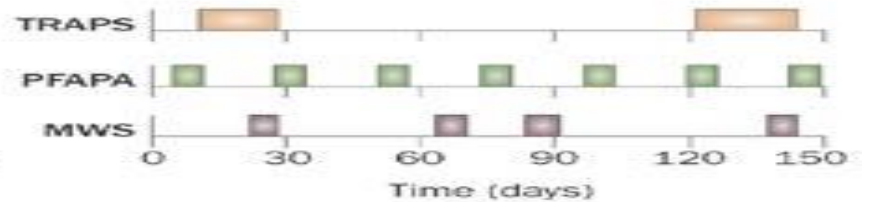
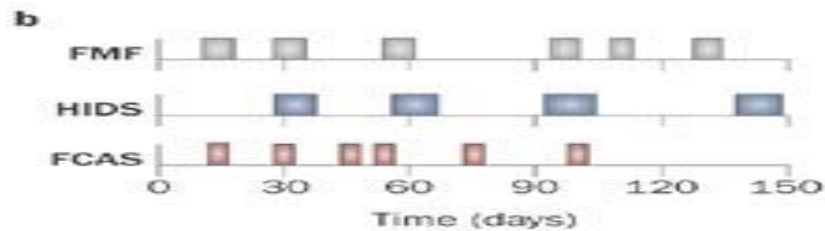
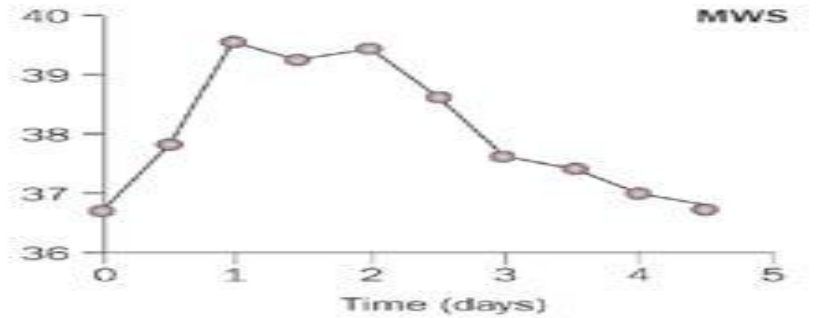
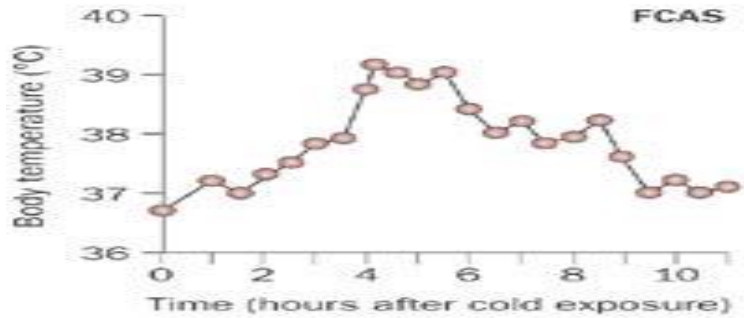
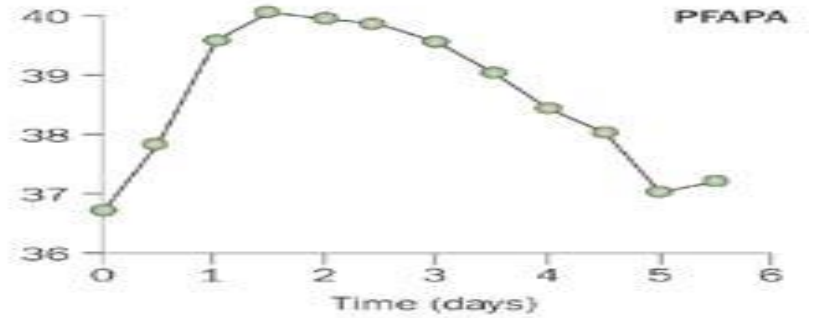
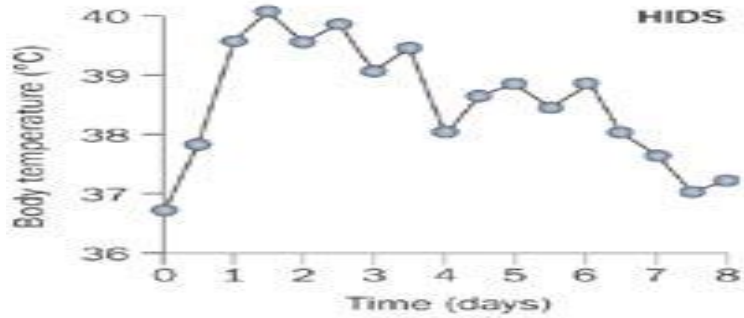
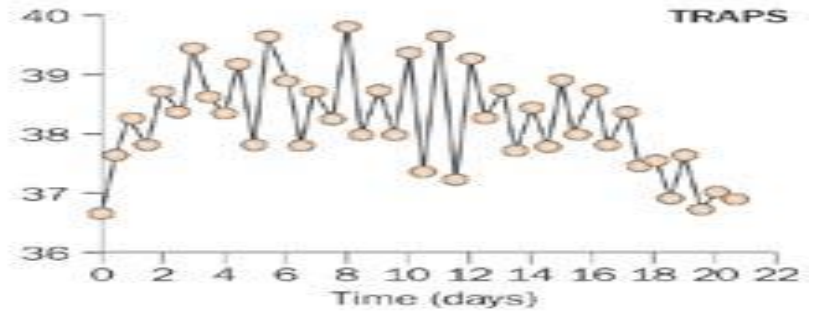
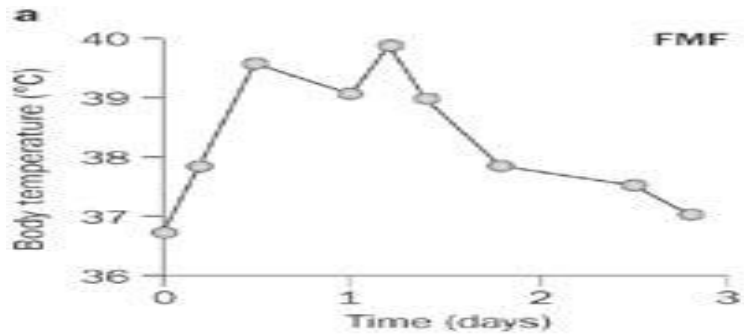
- Kora gyermekkor
- Klinikum:
  - bőr vasculitis
  - progresszív IS tüdőbetegség
- Th: JAK inhibitor





# Kivizsgálás

- **Családi anamnézis**
- **Láznapló- tüneti napló ! : láz és társuló tünetek**
  - T max
  - Jelentkezési idő:
    - Naponta: CAPS (cryopyrin asszociált sy)
    - Hetente -- 3-4 havonta: Fam. Mediterán láz
    - 4-6 hetente: PFAPA sy, Hyper IgD sy
  - Láz időtartalma:
    - 1-3 napig: Familiaris mediterán láz
    - 1 hét:TRAPS
  - **LÁZ hiányozhat is!**





- **Társuló klinikai tünetek**
- **Laboratóriumi vizsgálatok:**
  - Vérkép, CRP, PCT, SAA, IgD, vizelet mevalonsav
  - Attack idején és **tünetmentes időszakban is !**
- **Képalkotó vizsgálatok**
- **Differenciál diagnosztika**



# Differential diagnózis

## Main causes of periodic fever in childhood.

---

Infectious diseases	<6 years	Recurrent upper respiratory tract infections Urinary tract infections Viral infections (EBV, Parvovirus B19, HSV1 and HSV2) Bacterial Infections (Borrelia, Brucella, salmonella, TBC) Parasitic diseases (Malaria, toxoplasmosis)
Congenital immune defects		Primary immunodeficiencies Cyclic neutropenia
Multifactorial Inflammatory diseases	>6 years	Behcet's disease Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Crohn disease
Hereditary monogenic fevers		Familial Mediterranean fever Crypyrin associated periodic fevers (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) TRAPS syndrome
Neoplastic diseases	All ages	Mevalonate Kinase deficiency Acute lymphoblastic leukemia Acute myeloid leukemia Lymphoma (Pel Epstein fever)
Idiopathic forms		PFAPA syndrome

---



# Vizsgálat

- Infekciók:
  - Leoltás: torok, vizelet, HK
  - Szerológia: Bartonella, Borrelia, Brucella, Yersinia, Leptospira, Q-láz, toxoplasma, TBC, EBV, CMV
- Immundeficiencia: Ig izotípus szintek, neutropenia, FACS
- Malignitás: LDH, húgysav, NSE (vizelet katekolamin), ferritin
- Autoimmun laboratóriumi vizsgálatok: immunszerológia
- Képalkotó vizsgálatok: hasi/mellkas Uh, kardiológia

## EUROFEVER PROJECT

- **The following conditions are considered by the Project:**
- Behçet disease
- Blau's syndrome/Early onset sarcoidosis
- Cryopyrin associated periodic syndrome
- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
- Deficiency of IL-1 receptor antagonist
- Familial Mediterranean Fever
- Mevalonate kinase deficiency (Hyper IgD syndrome)
- NLRP12 -associated periodic syndrome
- Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (PAPA) syndrome
- Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
- Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA)
- Undefined Periodic fever



## The Diagnostic Score for Periodic Fever

### How to calculate the Diagnostic Score

**Step 1.** Download the Clinical Chart ([Appendix 1](#))

**Step 2.** Fill in the Clinical Chart, possibly while you are visiting the child. Ask directly to the parents the presence and the frequency of each clinical manifestation **associated** with the fever attacks. It will take no more than 5-10 minutes.

**Step 3.** Insert the correct answer for each requested item

**Step 4.** Now you can calculate the score. Three different results will appear: 1) the score, 2) the probability to be positive, 3) the predicted group (**low** or **high risk**)

Download

Paper A&R.  
[Appendix 1](#)  
[Appendix 2](#)  
[Supplementary Figure](#)  
[Supplementary Table 1](#)  
[Flow-Chart](#)

Diagnostic score	
Age at onset (months):	<input type="text"/>
Abdominal pain:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Aphtosis:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Thoracic pain:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Diarrhea:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Family history:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<input type="button" value="Calculate"/>	

## The Diagnostic Score for Periodic Fever

### PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES

Score: **1,652**

Probability to be positive (%): **19,9**

Predicted GROUP: **High risk**

### PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES (Appendix 1)

Patient code: .....(Town/number/individual) i.e. GENOA/01/proband

Sex M  F

Date of birth...../...../.....

Father: affected yes  no

Mother affected yes  no

Ethnic group (caucasian, jewish, arab.):.....

Age at onset of fever attacks.....

Date of the present evaluation .....

#### Clinical characteristic of febrile episodes

Mean duration of episodes (days)	<2 <input type="checkbox"/>	2-5 <input type="checkbox"/>	5-10 <input type="checkbox"/>	>10 <input type="checkbox"/>	.....
Temperature >38°C	yes <input type="checkbox"/>		no <input type="checkbox"/>		
N. of episodes/year	<2 <input type="checkbox"/>	2-6 <input type="checkbox"/>	6-12 <input type="checkbox"/>	>12 <input type="checkbox"/>	.....
Fever-free intervals	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
	Regular (periodic)		Irregular (non periodic)		
Mean duration (days.....)					
Chills at fever onset	yes <input type="checkbox"/>		no <input type="checkbox"/>		
Fever episodes during summer period	yes <input type="checkbox"/>		no <input type="checkbox"/>		

#### Fever-associated manifestations

##### Muco-cutaneous

	Always	Often	Sometime	Never
Aphthous stomatitis				
Aphthous ulcers at genitalia				
Oral herpetic-like lesions				
Exudative pharyngitis				
Erythematous pharyngitis				
Conjunctivitis				
Maculo-papular rash*				
Erysipelas-like rash*				
Urticarial rash *				
Cold urticaria *				
Pseudo-folliculitis *				
Others.....				
.....				

\*Specify the prevalent localization .....

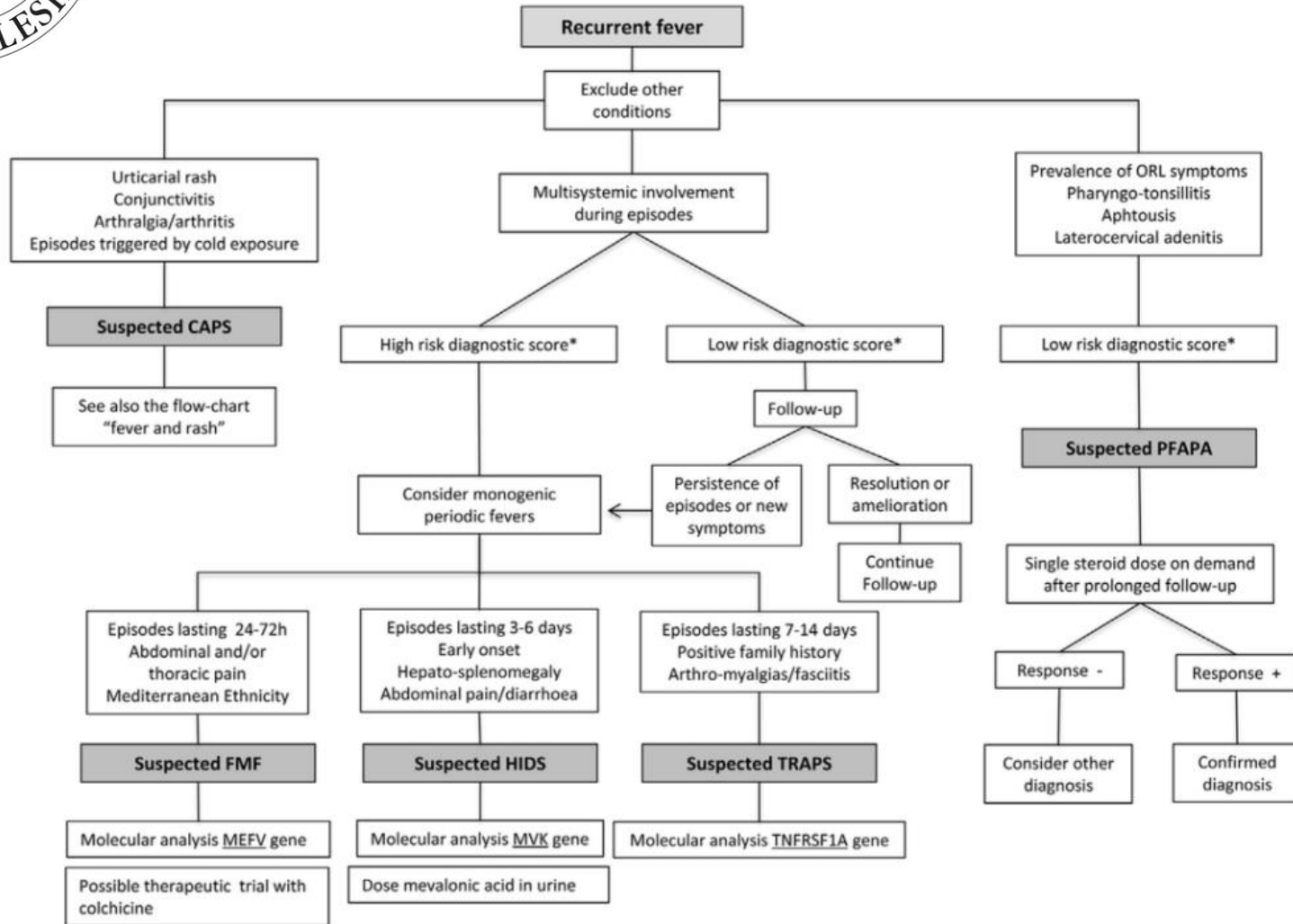
.....

### Eurofever classification criteria

Is the ethnicity of the patient: Italian / Spanish / Greek?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the ethnicity of the patient: Turkish / Armenian / Jewish / Arab?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Are family members affected with TRAPS?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the age at disease onset less than 2 years?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the age at disease onset more than 3 years?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the duration of fever episodes less than 2 days?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the duration of fever episodes more than 6 days?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient chest pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient abdominal pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient arthralgia?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient myalgia?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient painful lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient enlarged cervical lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient aphthous stomatitis?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient urticarial rash?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient periorbital oedema?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient exudative pharyngitis?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient generalized lymphadenopathy OR splenomegaly?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient diarrhea (sometimes / often)?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient always diarrhea?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient vomiting?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘

### Eurofever classification criteria

Diagnostic score	Cut-off	Patient score	Result
FMF	65	56	NEGATIVE
MKD	41	31	NEGATIVE
CAPS	65	74	POSITIVE
TRAPS	44	30	NEGATIVE





# Esetismertetés I.

- **Ny.Á.R. (1999.03.22.)**
- Családi anamnézis: Pater 50 éves korában szepszisben elhunyt.
- **Kórházi kezelés:**
  - **2015.02.10.**
    - mellkasi fájdalom
    - több napja tartó magas láz
  - **2015.05.29.**
    - emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás
    - infekciós eredet nem igazolódott
  - **2015.09.24.-09.30.**



# Klinikai felvétel

## Kaposi Mór Oktató Kórház: 2015.12.07

- 2 napja tartó láz, fokozódó mellkasi panaszok
- Laboratórium: fvs: 15890/ul, CRP: 100 mg/l
- Kardiológia: perikardiális folyadékgyűlem ,  
szívcsúcs: 18 mm, jobb kamra és pitvar körül: 16-17 mm, EF: 72%
- Mellkas rtg: bronchitis



- **Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika: 2015.12.07.**

Fizikális vizsgálat:

- Súlyos általános állapot
- Halk szívhangok, tachycard, perifériás pulzusa elnyomható, CRT: 3-4sec
- Tachy-dyspnoe
- Hepatomegalia (2,5 cm)
- Plusz oxigén terápia



# Kardiológia

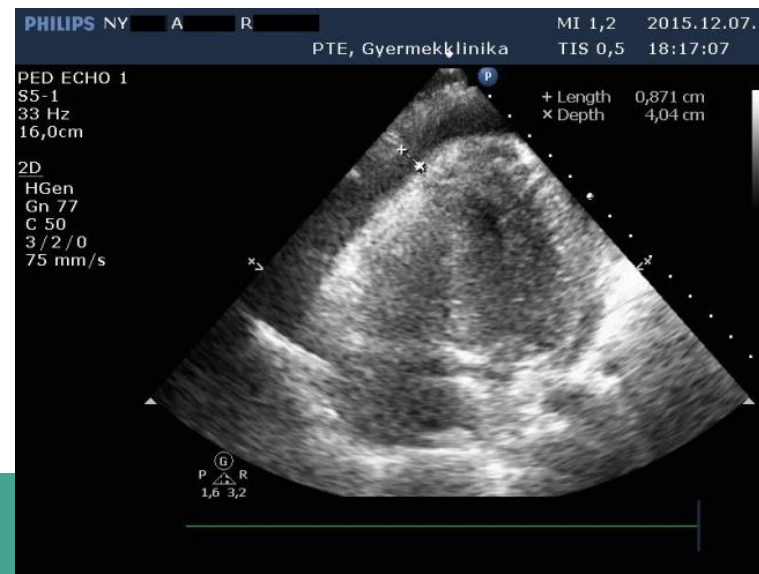
EKG: ST elevatio I II III VF,V2,V3-ban, ST depresszió Vr,V1-ben

## Echocardiographia:

- fibrinszálcsákat tartalmazó jelentős pericardialis folyadék(2,3-2,5 cm), jobb pitvar és kamra diasztolés kollapsusa
- „swinging heart”
- fenyegető tamponád jeleivel

## Perikardiális drain:

- 380 ml megtört, sárga színű exsudatum
- Mikrobiológiai: negatív
- Citológia: malignitás kizárt granulocytá !





# Laboratóriumi vizsgálat

- Gyulladásos paraméterek
  - WE:12 mm/óra, fvs: 24320/ul , ANC:21640/ul,CRP: 191,5 mg/l, PCT:negatív
  - Szérum amyloid: 174,5 mg/dl (n:0-0,5 mg/dl)
- Infekciós eredet: negatív
- Immunológia
  - Komplement: normál tartományban
  - Immunglobulin izotípus: normál tartományban
  - Immunszerológia: negatív





- Inj. **Totacef** terápia
- NSAID
- FMF gyanú miatt per os **Colhicin** terápia
- **2016. január 23.:** ismételt perikardialis tamponád
  - Perikardiocentézis
  - Tbl. **Aspirin** (3x600 mg)
  - Per os **szteroid** kezelés
  - **Inj. Canakinumab** (IL-1 $\beta$  monoclonalis antitest): subcutan
    - OGYI, OEP engedélyt követően
    - 2016.02.12.
    - 2016.04.11.



# Genetikai vizsgálat

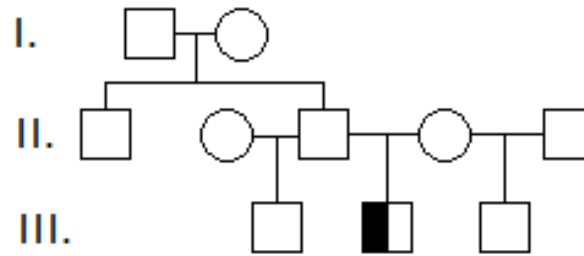
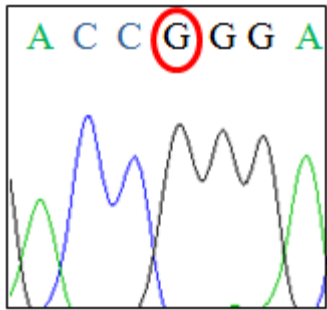
DOE, Laboratóriumi Medicina Intézet:

- **FMF - MEFV gén**: Q454H.
  - Patogén szerepe nem ismert
- **TRAPS- TNFRSF1A**: R121Q (R92Q), patogén
  - c.362 G>A nukleotid csere mutatható ki heterozigóta formában

# Genetikai vizsgálat

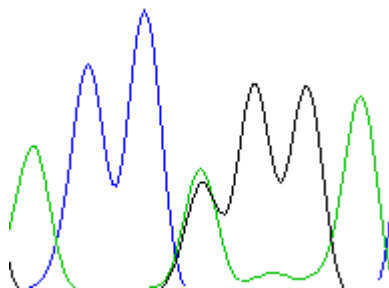
TNFRSF1a c.362 G>A, R92Q, heterogén → **TRAPS**

Kontrol



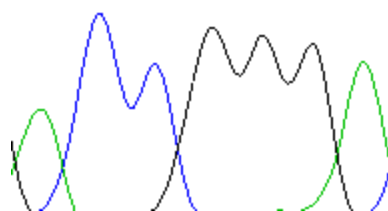
Beteg (III/2)

A C C G G G A  
A C C A G G A



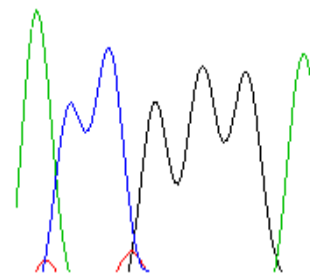
Mater (II/3)

A C C G G G A



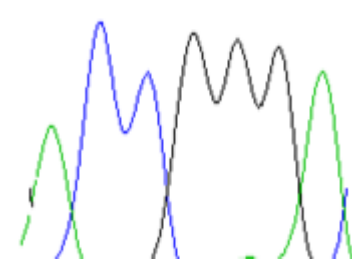
Féltestvér (III/1)

A C C G G G A



Féltestvér (III/3)

A C C G G G A





- Inj. **Totacef** terápia
- NSAID
- FMF gyanú miatt per os **Colhicin** terápia
- **2016. január 23.:** ismételt perikardialis tamponád
  - Perikardiocentézis
  - Tbl. **Aspirin** (3x600 mg)
  - Per os **szteroid** kezelés
  - **Inj. Canakinumab** (IL-1 $\beta$  monoclonalis antitest): subcutan
    - OGYI, OEP engedélyt követően
    - 2016.02.12.
    - 2016.04.11.



# Jelenleg



- Terápia:
  - TNF  $\alpha$  blokkoló terápia: Inj. Etanercept
- Panasz-, tünetmentes
- Kardiológia: negatív
- Laboratóriumi vizsgálatok:
  - Gyulladásos aktivitás nem észlelhető
  - Szérum amiloid: 0,2 mg/dl (normál tartomány)



# Esetismertetés II.

- **Sz.H. (1999.03.22.)**
- Családi anamnézis: Apai nagyapa 34 éves korában veseelégtelenségben elhunyt (dg?)
- Kórházi kezelés, kivizsgálás: 2018. szeptember óta visszatérő láz

Laboratórium:

- emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás
- infekciós eredet nem igazolódott

Rtg: bronchitis

Terápia: inj ceftriaxon, inj augmentin



# Klinikai felvétel 2018.12.10.



## Tünet:

- Láz: 2 napja, max 39,3 C
- Köhögés, mellkasi fájdalom
- Hasi fájdalom
- Arthralgia

## Fizikális vizsgálat:

- Sápadt küllem
- Enyhe hepatomegalia
- Pleurális dörzszörej
- Epigastralis nyomásérzékenység



# Laboratóriumi vizsgálat

- Gyulladásos paraméterek
  - WE:70 mm/óra, fvs: 25450/ul , ANC:22460/ul, CRP: 136,3 mg/l, PCT:0,06, ferritin:558 ug/l
  - Szérum amyloid: 1590 mg/dl
  - Széklet haematest poz. → széklet calprotectin: negatív
- Infekciós eredet: negatív
- Immunológia: negatív
- Malignitás:
  - NSE pozitív, de VMA negatív
  - Csontvelő aspiráció,biopszia: mérsékelt myeloid hyperplasia



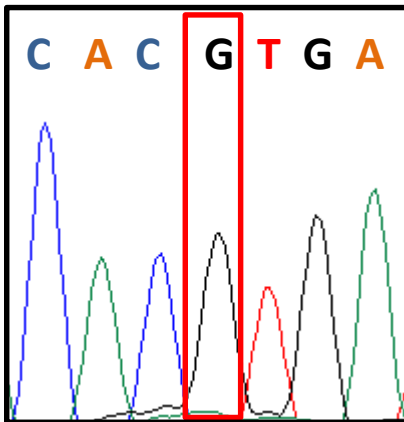


- **Képalkotó vizsgálatok:**
  - Mellkas rtg: hilaris lymphadenopathia → ACE: negatív
  - Hasi Uh: enyhe hepatomegalia
  - Kardiológia: pericarditis (3-4 mm)
- **Terápia:**
  - NSAID
  - Tbl. Colchicum
- 3. naptól láztalan, de gyulladáisos aktivitás kismértékben csökken !

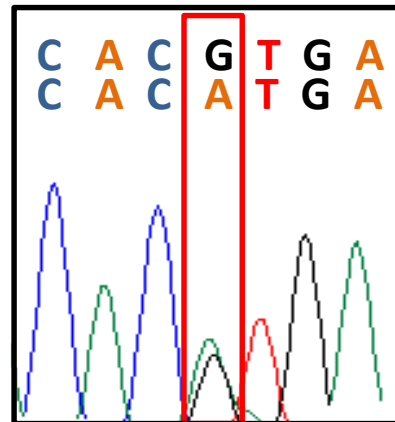


# Genetikai vizsgálat

DOTE, Laboratóriumi Medicina Intézet



**Kontroll**



**Beteg**

MEFV gén  
10. exon  
c.2282G<A  
p.Arg761His  
heterozigóta



- 2018.12.27.: relapsus (gyógyszer kihagyás miatt)
- 2019.02.27.: relapsus
  - Terápia: inj. Methyprednisolon:30 mg/kg/die, 3 napon keresztül
  - CRP: 200 mg/l →119 mg/l
  - klinikai tünetek perzisztálása } colhicin rezisztens → IL-1 antagonistá igénylés
- 2019.03.14.: I. inj anakinra: sc, naponta 100 mg
- Jelenleg panaszmentes, gyulladáshos aktivitás nem észlelhető



# Konkluzió

- Visszatérő lázas állapot / panaszok esetén autoinflammációs szindrómára is gondolni kell
- Ugyanazon fenotípus háttérében eltérő genetikai eltérés állhat
- Gyors terápiás döntés fontossága



**Köszönöm a megtisztelő figyelmet!**

