

Klinické spektrum príznakov týchto ochorení je veľmi variabilné a existuje viacero klasifikácií a delení. Na základe dominantných príznakov možno tieto choroby rozdeliť na hereditárne syndrómy periodických horúčok (obvykle spojené s poruchou funkcie inflamazómu – napr. familiárna stredomorská horúčka), idiopatické febrilné syndrómy (napr. Stillova choroba, Schnitzlerovej syndróm), granulomatózne ochorenia (napr. Blauov syndróm, Crohnova choroba), pyogénne choroby (napr. PAPA syndróm – Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne), autoinflatčné ochorenia kože a kostí (napr. chronická rekurentná multifokálna osteomyelitída, SAPHO syndróm – Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis), metabolické ochorenia (napr. dna, diabetes mellitus 2. typu), komplementopatie (napr. atypický hemolyticko-uremický syndróm), vaskulitické syndrómy (napr. Behçetova choroba), makrofágy-aktivujúci syndróm a ostatné ochorenia a stavy s rysmi autoinflatácie.

Pôvodne sa do tejto skupiny zaraďovali hereditárne rekurentné horúčky ako je familiárna stredomorská horúčka (Familiar Mediterranean Fever – FMF) a periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom (TNF Receptor Associated Periodic Syndrome – TRAPS). Neskôr sa do skupiny priradili aj hyperimmunoglobulinémia D (deficiencia mevalonátkinázy) s periodickou horúčkou a skupina kryopyrinopatií (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome – CAPS). Ešte neskôr sa spektrum ochorení rozšírilo o Blauov syndróm, Majeedov syndróm, DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist) a PAPA syndróm, ktorých dedičnosť sa riadi mendelejevskými pravidlami. Zaraďujeme sem aj ochorenia s nejasným genetickým základom ako je PFAPA (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis syndrome), Behçetovu, Stillovu a Crohnovu chorobu a získané autoinflatčné ochorenia ako je Schnitzlerovej syndróm (3). Prehľad monogénových ochorení je uvedený v Tab. 1.

Existujú dôkazy, že rovnaký patogenetický mechanizmus, ktorý je zodpovedný za aktiváciu nešpecifickej imunity u vrodených autoinflatčných ochorení, môže zohrávať úlohu vo viacerých, široko sa vyskytujúcich multifaktoriálnych ochoreniach ako je diabetes mellitus 2. typu, dna a ateroskleróza. Zohľadňujúc túto skutočnosť, by sme mali autoinflatčné ochorenia definovať ako poruchy spôsobené abnormálne zvýšenou neindukovanou zápalovou aktivitou mediovanou predovšetkým bunkami a molekulami nešpecifickej imunity so zjavnou predispozíciou (3). Vo svetle tohto nového konceptu sa aj starnutie javí ako autoinflatčný proces. V priebehu starnutia dochádza k zhoršeniu funkcií adaptívnej imunity – hovoríme o fenoméne imunosenescencie,

pričom vrodené imunitné mechanizmy sa aktivujú a spôsobujú charakteristický proinflatčný profil nazývaný „inflammaging“ (4).

Patogenéza metabolických ochorení ako je diabetes mellitus 2. typu, obezita, ateroskleróza a dna je teda viazaná na existenciu chronického zápalu. Ako mediátory tohto zápalu boli identifikované cytokíny IL1 $\beta$  a IL18 – produkty aktivovaného inflamazómu (viď nižšie). V štúdiu CANTOS sa ukázalo, že ovplyvňovanie IL1 $\beta$  mediovaného zápalu redukuje riziko srdcových príhod u pacientov s predchádzajúcou históriou srdcového infarktu a hladinami vysoko citlivého CRP viac ako 2 mg/l. U týchto pacientov bola zaznamenaná znížená incidencia pľúcneho karcinómu. Pri blokáde týchto potentných zápalových cytokínov musíme zobrať do úvahy aj skutočnosť, že sa môže zvyšovať výskyt závažných a potenciálne fatálnych infekcií a sepsy (5).

Všetky štyri najdlhšie známe autoinflatčné ochorenia (FMF, TRAPS, HIDS a CAPS) zdieľajú spoločnú črtu a tou je dobrá odpoveď na blokádu IL1 $\beta$ . Superrodina interleukínu 1 zahŕňa 11 cytokínov, ktoré sa spolu s IL1 $\beta$  zapájajú do patogenézy autoinflatčných ochorení.

Existujú aj autoinflatčné ochorenia, v ktorých patogenéze hrá kľúčovú úlohu IL18. Jeho excesívna produkcia vzniká v súvislosti s gain-of-function mutáciou v géne NLRP3 a vo fenotype pozorujeme enterokolitídu a syndróm aktivácie makrofágov. Ochorenie bolo opísané u 4 pacientov z 2 rodín (6).

Klinický obraz autoinflatčného ochorenia môže vyvolať aj chronická nadprodukcia interferónov typu I. Skupinu týchto ochorení zastrešuje pojem Interferónom mediované autoinflatčné ochorenia (IFN-Mediated Autoinflammatory Diseases – IMAD). Zaraďujeme sem Aicardi-Goutièrov syndróm a syndróm PRAAS.CANDLE (Proteasome-associated Autoinflammatory Syndrome.Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature). Zaujímavé je, že nadprodukcia interferónov môže vyvolať klinický fenotyp autoinflatčného ochorenia alebo viesť ku prelomeniu imunitnej tolerance, čo je typická črta klasických autoimunitných ochorení. V roku 2006 bolo navrhnuté tzv. kontinuum imunologických ochorení (Immunological Disease Continuum – IDC) s cieľom klasifikovať zápalové ochorenia podľa ich autoimunitnej alebo autoinflatčnej povahy. Na jednom konci spektra stoja monogénové autoimunitné ochorenia (napr. autoimunitný polyglandulárny syndróm typ I – tzv. APECED syndróm, IPEX – Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked) a na opačnom monogénové autoinflatčné ochorenia (napr. FMF,

**Tab. 1.** Prehľad monogénových autoinflatčných ochorení

Monogénové autoinflatčné ochorenie	Typ dedičnosti	Gén.proteín	Prevalencia (podľa www.orpha.net)
Familiárna stredomorská horúčka	recesívny, pseudo autozómovo dominantný	MEFV.pyrín	1–5.10 000
Periodický syndróm asociovaný s TNF receptorom	dominantný	TNFRSF1A.TNF receptor 1	neznáme
Hyper IgD syndróm	recesívny	MVK.mevalonátkináza	neznáme
Periodický syndróm asociovaný s kryopyrínom	dominantný	NLRP3.kryopyrín	< 1.1 000 000
Deficiencia antagonistu receptoru pre IL1	recesívny	IL1RN.antagonista receptoru pre IL-1	< 1.1 000 000
Majeedov syndróm	recesívny	LPIN2.LPIN2	< 1.1 000 000
Syndróm pyogénnej artritídy, pyoderma gangrenosum a akné	dominantný	PSTPIP1.PSTPIP1	< 1.1 000 000
Blauov syndróm	dominantný	NOD2.CARD15	< 1.1 000 000