

aj za mevalónovú aminoacidúriu. Základom klinického obrazu sú periodické horúčky s kratším trvaním a odstupom niekoľko týždňov. Prejavy vznikajú obvykle v 1. roku života. V ataku sa objavuje lymfadenopatia – predovšetkým krčná, ale aj axilárna a vnútrobrušná – a niekedy exantém a afty. Typické sú intenzívne bolesti brucha sprevádzané vracaním a hnačkou, bolesti svalov, kĺbov a artritídy. Atak môže byť spustený očkovaním alebo bežnou vírusovou infekciou. Ochorenie je sprevádzané zvýšenou koncentráciou imunoglobulínu D v sére a obvykle vysoko zvýšenou koncentráciou IgA. V ataku sa zvyšuje vylučovanie mevalonátu a jeho metabolitu mevalonolaktónu močom. Stanovenie týchto parametrov spoľahlivo odráža zníženú aktivitu MVK (29). Diagnóza sa potvrdzuje genetickou analýzou génu MVK. Liečba je nešpecifická, podávajú sa nesteroidové antireumatiká a kortikoidy v krátkych pulzoch, ktoré majú výborný efekt (3). Kolchicín býva neúčinný, niektorí pacienti reagujú na blokádu TNF alebo IL1 β . Ochorenie je celoživotné, i keď v dospelosti býva klinický obraz miernejší.

Kryopyrinopatie

Pojmom kryopyrinopatie označujeme tri ochorenia, ktoré spája mutácia v jednom géne nazývanom CIAS1 (Cold Induced Autoinflammatory Syndrome), podľa novšieho názvoslovia NLRP3, ktorý kóduje kryopyrín. Kryopyrín je kľúčová molekula inflamazómu. Signálmi pre aktiváciu kryopyrínu sú viaceré PAMP (muramyl dipeptid, bakteriálna alebo vírusová RNA) a DAMP (kryštály kyseliny močovej, ATP, nízka intracelulárna hladina draslíka, kožné iritanty, ultrafialové žiarenie B a zrejme aj hliník, bežne používaný ako adjuvans vo vakcínach) (33). Ku klinickým jednotkám zaraďujeme familiárnu chladovú urtikáriu (Familial Cold Urticaria.Autoinflammatory Syndrome – FCU alebo FCAS), Muckle-Wellsov syndróm (MWS) a syndróm multisystémovej zápalovej choroby so začiatkom v novorodeneckom veku s neurologickými, kožnými a kĺbovými prejavmi (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome – NOMID/CINCA). Medzi jednotlivými formami ochorenia neexistujú ostré hranice a pacienti môžu mať črty viac ako jednej choroby alebo nemusí byť možné ich ku niektorej forme jasne zatriediť (33). Pri FCU, ktorá je najľahšou formou kryopyrinopatie, je typickým prejavom urtikária manifestujúca sa do 8 hod po celkovej expozícii chladu (klimatizovaná miestnosť). Lokalizované pôsobenie chladu väčšinou príznaky nevyvolá. Niekedy môže byť prvým prejavom vystavenie novorodenca chladu v pôrodníckom boxe. Väčšina pacientov má aj artralgie a myalgie, konjunktivitídu, potenie, bolesti hlavy a nauzeu. Ataky môžu byť aj denné a trvajú do 24 hod, sú sprevádzané leukocytózou. Bolesti hlavy, svalov a únava sa môžu vyskytovať aj bez expozícii chladu a to najmä v podvečerných hodinách (33). Muckle-Wellsov syndróm sa môže objaviť kedykoľvek v priebehu detstva, ale aj v adolescencii alebo dospelosti. Typické trias príznakov zahŕňa opakované horúčky (spojené s urtikariálnym výsevom, bolesťou hlavy, artritídou alebo artralgiou), senzorneurálnu hluchotu a amyloidózu. Pridružujú sa aj bolesti brucha, konjunktivitída a uveitída, únava a afty. Ataky vznikajú nepravidelne, trvajú 12–36 hod a spontánne odoznievajú (33). NOMID/CINCA je najzávažnejšou formou ochorenia a postihuje novorodencov. Na koži sa vyskytujú urtikariálne a vaskulitické lézie, prítomné je neurologické a osteoarti-

kulárne postihnutie. Typický je vzhľad novorodenca, ktorý má poruchu rastu a abnormálnu tvár s prominujúcim čelom, protrúziou očných bulbov a sedlovitým nosom (33). Neurologické príznaky sú spôsobené aseptickou meningitídou. Okrem toho býva prítomná senzorneurálna hluchota a strata vízu v dôsledku edému papily, atrofie optického nervu alebo uveitídy. Postihnutie kĺbov vedie k deformitám a predčasnej epifyzálnej osifikácii. NOMID/CINCA má významnú úmrtnosť už v detskom veku a vedie k sekundárnej amyloidóze. Pri všetkých formách ochorenia je v akútnom ataku prítomná vysoká zápalová aktivita. Diagnózu potvrdí mutácia v géne NLRP3. Niektorí pacienti sú pri konvenčnom testovaní negatívni, ale pri sekvenovaní celého exómu sa u nich nájde somatický mozaicizmus (33). Liekom voľby kryopyrinopatií je blokáda IL1 (anakinra, riloncept, kanakinumab).

PAPA (Pyogenic Arthritis-Pyoderma Gangrenosum-Acne) syndróm

Ide o raritnú formu autoinflatívneho ochorenia vyvolanú autozómovo dominantnou mutáciou v géne PSTPIP1/CD2BP1, hoci existujú aj prípady bez potvrdennej mutácie, ale s jasným klinickým fenotypom. Pôvodne bol tento syndróm označovaný ako familiárna rekurentná artritída. Ochorenie je charakteristické sterilnou erozívnu artritídou, ktorá začína v útlom detstve. V puberte sa pridružuje cystické akné, ktoré zvykne perzistovať až do dospelosti a artritické prejavy ustupujú. Pyoderma gangrenosum postihuje kožu celého tela, ale predovšetkým končatín. Menej častou manifestáciou je inzulín dependentný diabetes mellitus vznikajúci v dospelosti a proteinúria. V liečbe majú uplatnenie anakinra a infliximab. Epizódy artritídy dobre reagujú na kortikoidy. Kožné prejavy (pyoderma gangrenosum) si často vyžadujú podávanie imunosupresív (3).

Deficiencia antagonistu receptora pre IL1 (Deficiency of IL-1-Receptor Antagonist – DIRA)

Deficiencia antagonistu receptora pre IL1 je autozómovo recesívne ochorenie, pri ktorom absencia antagonistu receptora pre IL1 vedie ku nadmernej aktivite IL1 (3). Ochorenie začína v novorodeneckom veku sterilnou multifokálnou osteomyelitídou, periostitídou a neutrofilnou pustulózou. K ďalším príznakom patrí periartikulárny opuch spôsobený nadmerným epifyzálnym rastom, ústne slizničné lézie a vaskulitída. Neliečení pacienti zomierajú na orgánové zlyhanie. Horúčka prítomná nebýva, ale sedimentácia erytrocytov je zrýchlená a C-reaktívny proteín zvýšený. Diagnózu potvrdí testovanie na mutácie IL1RN. Pacienti profitujú z liečby anakinrou. Glukokortikoidy a nesteroidné antireumatiká majú iba čiastočný efekt (33).

Majeedov syndróm

Bol opísaný v roku 1989 Majeedom et al u 3 arabských detí. Prejavuje sa chronickou rekurentnou multifokálnou osteomyelitídou, neutrofilnou dermatózou (spektrum od palmoplantárnej pustulózy po psoriázu), poruchou rastu a kongenitálnou dyserythropoetiniémiou (34).

Blauov syndróm

Blauov syndróm alebo familiárnu juvenilnú systémovú granulomatózu charakterizuje nekažeifikujúci granulomatózny zápal postihujúci kĺby, kožu