
Autoinflammatoriska sjukdomar – ett allt bredare spektrum

TOM PETERSSON

De autoinflammatoriska sjukdomarna utmärks patofysiologiskt av en aktivering av det ospecifika eller naturliga immunsystemet. De kliniska följderna är feber, inflammation i olika organ och höga nivåer i blodet av akutfasreaktanter såsom C-reaktivt protein. Den första gruppen sjukdomar som definierades som autoinflammatoriska var de hereditära periodiska febersyndromen, d.v.s. familjär medelhavsfeber (FMF), tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), hyper-IgD-syndrom (HIDS), kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) och några andra sällsynta ärftliga tillstånd. Var och en av de autoinflammatoriska sjukdomarna har sina rätt specifika kliniska särdrag. De orsakas av en punktmutation i någon av de gener som styr den naturliga immuniteten och därmed också de inflammatoriska reaktionerna. Upptäckten av den patogenetiska mekanismen vid CAPS var speciellt betydelsefull eftersom den förklarar hur interleukin 1 (IL-1)-beta via inflammasombildning och aktivering av enzymet kaspas 1 omvandlas i aktiv form och produceras. Det faktum att behandling med IL-1-hämmare snabbt och effektivt lindrar symtomen vid många av de autoinflammatoriska sjukdomarna understryker IL-1:s roll i patogenesen. De senaste årens forskning har visat att inflammasombildning och IL-1-betaaktivering också har betydelse för uppkomsten icke-genetiska tillstånd såsom Stills sjukdom och Schnitzlers syndrom liksom också för många vanliga sjukdomar såsom gikt och ateroskleros.

De autoinflammatoriska sjukdomarna kännetecknas av återkommande skov av inflammation utan påvisbar infektiös eller autoimmun orsak. Termen användes först för att beskriva ett antal sällsynta dominant eller recessivt nedärvda sjukdomar, som tidigare hade varit kända under namnet hereditära periodiska febersyndrom (1–5). Efterhand har begreppet autoinflammatoriska sjukdomar utvidgats och omfattar idag ett ökande antal polygena och multifaktoriella tillstånd.

En autoinflammatorisk sjukdom uppkommer som en följd av aktivering av framför allt det ospecifika, medfödda eller naturliga immunsystemet (innate immunity). De autoimmuna

sjukdomarna däremot uppfattas som ett resultat av aktivering av det specifika, förvärvade eller adaptiva immunsystemet (adaptive immunity) (Faktaruta och Tabell I) (6). För att bättre kunna förstå de inflammatoriska och immunologiska sjukdomarna har man försökt klassificera dem utgående från i vilken mån naturliga och i vilken mån adaptiva immunologiska mekanismer är involverade (Tabell II) (7).

Fokus i denna artikel ligger på de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna, som vi under det senaste decenniet har fått betydligt större kunskaper om. Då samma patogenetiska mekanismer också spelar en betydande roll vid uppkomsten av ett större antal icke-hereditära sjukdomar belyses också dessa i viss utsträckning. Hela området utgör ett exempel på hur man genom att studera ovanliga ärftliga sjukdomar kan nå djupare insikt om vanliga sjukdomar och deras uppkomstmekanismer. När dessutom forskningen kring de autoinflammatoriska sjukdomarna har löpt parallellt med utvecklingen av specifika läkemedel som inhiberar mediatorer av inflammatoriska reaktioner har vi att göra med ett ovanligt dynamiskt och fascinerande medicinskt område.

SKRIBENTEN

Tom Pettersson är hedersprofessor och specialist i inre medicin och reumatologi. Han verkar som klinisk lärare vid Helsingfors universitet och som specialläkare vid HUCS, Internmedicin och rehabilitering.

Tabell I. Jämförelse mellan det naturliga och det adaptiva immunsystemet (modifierad efter (6)).

	Det naturliga immunsystemet	Det adaptiva immunsystemet
Dominerande celltyp	Monocyter, makrofager, neutrofiler	Dendritiska celler, B-lymfocyter, T-lymfocyter
Dominerande cytokiner	IL-1, TNF, IFN-alfa, IFN-beta, IL-12, IL-23, IL-18	IFN-gamma, IL-4, IL-6
Patogenes vid organskadan	Medierad av neutrofiler och makrofager	Medierad av autoantikroppar och T-lymfocyter
Typiska fynd i blodserum	Akutfasreaktion	Autoantikroppar

IL = interleukin IFN = interferon

Hereditära autoinflammatoriska sjukdomar

Klinisk bild

Gemensamt för de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är återkommande anfall av systemisk inflammation. Kliniskt yttrar sig detta i intermittent och hög feber (> 39 °C) samt i trötthet och andra allmänsymtom som hör ihop med en intensiv inflammation (4, 8–9). Det är vanligt att inflammationen också manifesterar sig lokalt, d.v.s. angriper olika organsystem, såsom hud, mag-tarmkanal, muskler och leder. Ett annat gemensamt drag är att de inflammatoriska perioderna förefaller att avklinga spontant. Även om de inflammatoriska perioderna ser ut att också uppkomma spontant (autoinflammation) har man framlagt hypotesen att de ofta utlöses av något ospecifikt stimulus, som hos individen leder till en överdriven inflammatorisk reaktion. Utlösande faktorer som vid vissa specifika autoinflammatoriska sjukdomar har kunnat identifieras är vaccinationer, köldexposition, lindriga infektioner, lokala inflammatoriska processer eller emotionell stress. Vid flera av sjukdomarna föregås feberepisoderna av lindriga prodromalsymtom. Varje enskild sjukdom har sin karakteristiska organdistribution samt frekvens och duration av de inflammatoriska perioderna. Mellan feberperioderna förekommer ofta en subklinisk inflammation, som kommer till uttryck genom en akutfasreaktion i avsaknad av uppenbara kliniska symtom. Akutfasreaktionen kan på lång sikt orsaka komplikationer.

Familjär medelhavsfeber

Familjär medelhavsfeber (familial Mediterranean fever, FMF) debuterar vanligen i barndomen; ungefär 60 procent av patienterna får sina första symtom före tio års ålder (10). Attackerna varar i allmänhet 1–3 dygn och utmärks

förutom av feber också av serosit, antingen peritonit, synovit eller pleurit. Hudsymtom är vanliga, ofta i form av ett erysipelasliknande utslag på underbenet eller fotbladet. FMF orsakas av mutationer i -MEFV-genen (Mediterranean fever gene), som kodar för proteinet pyrin (11). Trots att FMF uppvisar recessiv arvgång har inemot en tredjedel av patienterna en mutation i bara den ena MEFV-allelen. Hos en del personer med FMF-likande symtom har ingen mutation alls kunnat påvisas.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom

Ett utmärkande drag för tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS) är att sjukdomsanfallen tenderar att vara länge, ofta 3–4 veckor eller längre (1). Åldern vid symtomdebut varierar mycket, från tidig

Faktaruta:

Definition av autoinflammatorisk och autoimmun sjukdom

Autoinflammatorisk sjukdom: Sjukdom som uppkommer när det naturliga immunsystemet orsakar inflammation av oklar orsak. Vävnadsskadan är relativt oberoende av adaptiva immunreaktioner, medan det naturliga immunförsvaret med makrofager och neutrofiler spelar huvudrollen. Ett exempel är överproduktion av interleukin 1-beta vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna.

Autoimmun sjukdom: Sjukdom som uppkommer när immunsystemet reagerar mot kroppens egna vävnader. Huvudrollen spelas av det adaptiva immunförsvaret, d.v.s. av dendritiska celler, B-lymfocyter och T-lymfocyter. Autoantikroppar föregår i regel den kliniskt påvisbara sjukdomen, t.ex. SLE, med många år och kan påvisas innan en skada på målorganen kan ses.

Tabell II. Immunologiska sjukdomar – ett kontinuum av autoinflammation och autoimmunitet (modifierad efter (7)).

Sällsynta monogena autoinflammatoriska sjukdomar

- FMF, TRAPS, CAPS, HIDS

Polygena autoinflammatoriska sjukdomar

- Gikt, pseudogikt och andra kristallinducerade artropatier
- Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit
- PFAPA
- Schnitzlers syndrom
- Crohns sjukdom och ulcerös kolit
- Temporalarterit och Takayusus arterit

Blandform med påvisad HLA-association och autoinflammatoriska komponenter

- Ankyloserande spondylit
- Reaktiv artrit
- Psoriasis och psoriasisartrit
- Behcets sjukdom
- HLA-B27-associerad uveit

Klassiska polygena autoimmuna sjukdomar

- Reumatoid artrit
- Celiaki
- Primär biliär cirros
- Perniciös anemi
- Autoimmun tyreoidit
- Typ 1-diabetes
- Sjögrens syndrom
- Systemisk lupus erythematosus

Sällsynta monogena autoimmuna sjukdomar

- ALPS, IPEX, APECED

Förkortningar

ALPS = autoimmune lymphoproliferative syndrome

IPEX = immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome

APECED = autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy

CAPS = cryopyrin-associated periodic syndrome

FMF = familial Mediterranean fever

HIDS = hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome

TRAPS = tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

IgD = immunoglobulin D

PFAPA = periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis

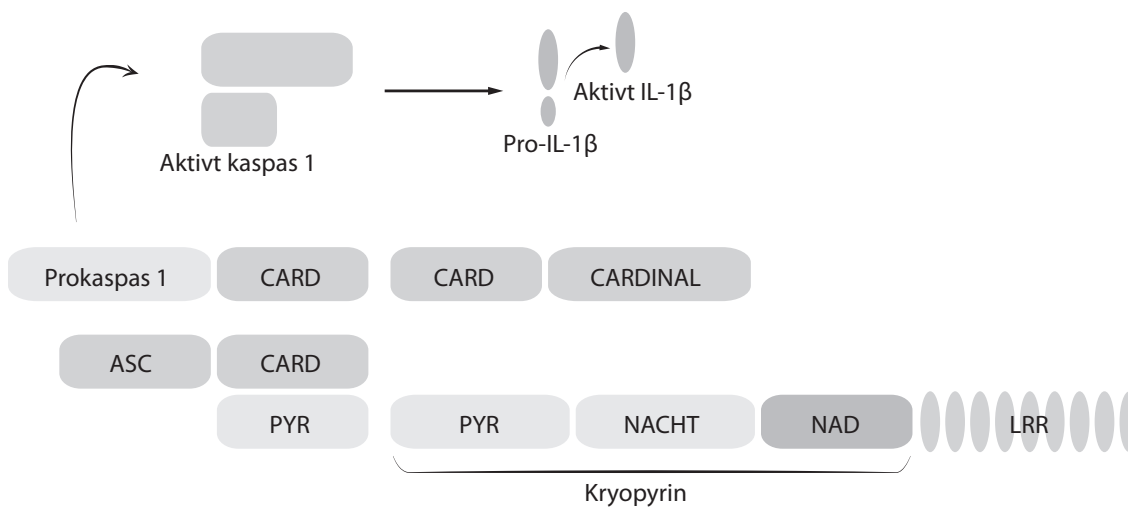
barndom till ung vuxenålder. TRAPS uppvisar över huvud taget en mera mångfasetterad klinisk bild än FMF. Typiska symtom förutom den höga febern är ett utslag som sprider sig centrifugalt från bålen till extremiteterna, myalgi, ögonsymtom i form av konjunktivit och periorbitalt ödem samt buk- och flanksmärta. TRAPS orsakas av dominant nedärvda mutationer i den gen som kodar för tumörnekrotiska faktorns (TNF) typ 1-receptor TNFRSF1A (TNF receptor superfamili 1 A) (1).

Hyper-IgD-syndrom

Över 90 procent av patienter med hyper-IgD-syndrom (hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS) får sina första symtom under sitt första levnadsår (12). Typiska drag för HIDS är förutom feber lymfadenopati, splenomegali, buksmärta och hudutslag. Aftösa sår på munslemhinnan är inte heller ovanliga. Anfällen varar i allmänhet mellan 3 och 7 dygn. Typiskt är att de utlöses av vaccinationer i barndomen. HIDS orsakas av recessivt nedärvda mutationer i MVK-genen, d.v.s. den gen som kodar för mevalonatkinas, ett enzym som deltar i syntesen av isoprenoider och där kolesterol är en av slutprodukterna (13). Vissa MVK-mutationer leder till en extra svår fenotyp (mevalonatkinasbrist) som kännetecknas av neurologiska symtom och utvecklingsstörning.

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

De kryopyrinassocierade periodiska syndromen (CAPS) eller kryopyrinopatierna bildar ett kontinuum av tre dominant nedärvda kliniska fenotyper av varierande svårighetsgrad (14–16). Familjär köldurtikaria (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) är den lindrigaste sjukdomsformen, kroniskt infantilt nerv-, hud- och ledsyndrom (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA) den svåraste och Muckle-Wells syndrom (MWS) en mellanform. Alla tre sjukdomarna orsakas av mutationer i NLRP3-genen, som kodar för proteinet kryopyrin (17). Symtomen debuterar redan i den tidiga barndomen i form av feber och ett urtikarialiknande ömmande utslag. Andra för de tre fenotyperna gemensamma symtom är ledvärk, huvudvärk, trötthet och konjunktivit. Typiskt för FCAS är att symtomen uppträder vid exponering för kyla eller drag och att symtomen tenderar att öka mot kvällen. Utmärkande för MWS är en progressiv sensorisk-neural hörselnedsättning och en betydande risk för AA-amyloidosis.



Figur 1. NLRP3-inflammasomen och reglering av produktionen av interleukin 1-beta (IL-1 β). NLRP3-inflammasomen är ett stormolekylärt intracellulärt proteinkomplex där NLRP3, d.v.s., kryopyrin, är den centrala komponenten. Kryopyrin består av proteiner som går under namnen PYR, NACHT, NAD och LRR. De övriga komponenterna i NLRP3-inflammasomen (ASC, CARD, CARDINAL och prokaspas 1) bildar komplex med kryopyrin först efter att kryopyrinet har aktiverats av inflammatoriska stimuli eller är förändrat på grund av en mutation. Som ett resultat av NLRP3-inflammasombildning aktiveras prokaspas 1 som omvandlar pro-IL-1 β till aktivt IL-1 β . Det aktiva IL-1 β utsöndras i den extracellulära miljön där det i sin tur sätter igång en räkka händelser som resulterar i inflammation.

CINCA, den svåraste fenotypen, kännetecknas ytterligare av centralnervösa symtom såsom epilepsi och utvecklingsstörning, kronisk uveit samt en deformerande artropati, framför allt i distala femur och patella.

Prevalens

De hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är ovanliga tillstånd, vissa av dem extremt sällsynta (8, 9). FMF med tusentals drabbade individer är vanligast. Bärarfrekvensen för MEFV-mutationer är hög i synnerhet hos sefardiska judar och armenier. TRAPS, HIDS och CAPS har var för sig beskrivits hos några hundra personer världen över. Vissa av sjukdomarna uppvisar en klar etnisk distribution. FMF förekommer främst hos folken kring östra Medelhavet och deras efterkommande, medan HIDS och TRAPS framför allt har beskrivits hos personer med västeuropeiskt ursprung. FMF och HIDS nedärvs recessivt medan TRAPS och CAPS uppvisar en dominant arvgång.

Samtliga personer som i Finland har fått diagnosen FMF har invandrarbakgrund; hos personer av finländsk härkomst har sjukdomen inte påträffats. TRAPS har diagnostiserats hos ett femtontal personer från fyra finländska familjer. CAPS förefaller att vara något vanligare än TRAPS i vårt land. Sjukdomen har diagnostiserats hos 15–20 personer; både familjära och sporadiska fall har upptäckts.

HIDS torde i Finland vara den sällsyntaste av dessa fyra hereditära autoinflammatoriska sjukdomar; författaren har fått kännedom om två barn som fått diagnosen HIDS.

Patofysiologi

Tack vare att man har kunnat klarlägga den genetiska bakgrunden till många hereditära periodiska febersyndrom har man också kommit de autoinflammatoriska sjukdomarnas patofysiologiska mekanismer på spåren (18, 19). Gemensamt för dem alla förefaller att vara en störd reglering av proinflammatoriska cytokiner och en överdriven aktivering av det naturliga immunsystemet, d.v.s. monocyter, makrofager och neutrofiler. Det naturliga immunsystemet har utvecklats för att snabbt kunna reagera på yttre eller inre signaler om fara (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs, respektive danger-associated molecular patterns, DAMPs). Dessa potentiellt skadliga signaler känns igen av s.k. Toll-likande receptorer på cellernas yta och av intracellulära s.k. Nod-liknande receptorer. Till de senare hör kryopyrin, också känt som NLRP3, d.v.s. det protein som är förändrat vid CAPS. När kryopyrin är muterat bildas ett intracellulärt proteinkomplex kallat inflammasom som styr aktiveringen och produktionen av interleukin 1 (IL-1)-beta genom aktivering av enzymet kaspas 1, tidigare kallat IL-1-konvertas (Figur

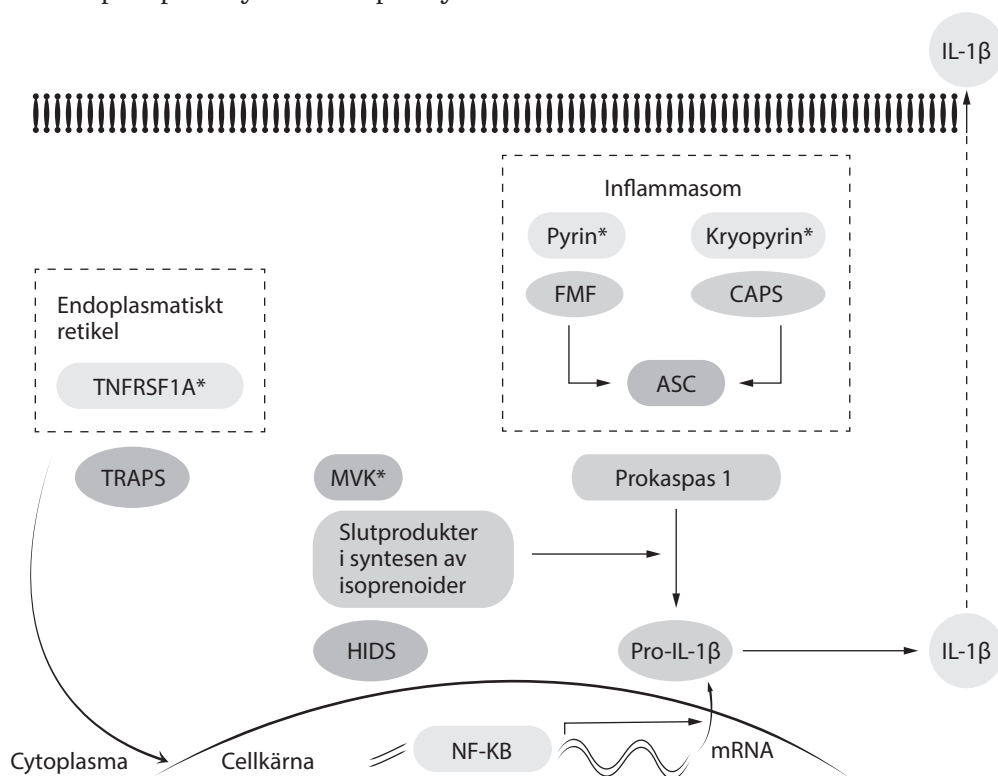
1) (20). Mutationer i NLRP3 tenderar att vara s.k. gain of function-mutationer där resultatet är ökad produktion av IL-1-beta.

Upptäckten av den patofysiologiska bakgrunden till CAPS ledde till att man kom en helt ny sjukdomsmekanism på spåren, nämligen inflammation via inflammasombildning. När det gäller FMF anser man att muterat pyrin påverkar samma inflammatoriska väg som kryopyrin, antingen så att det direkt aktiverar kaspas 1 eller genom att regleringen av inflammasombildningen uteblir (Figur 2) (5). Normalt pyrin är alltså antiinflammatoriskt medan avsaknad av en normal pyrinfunktion får proinflammatoriska konsekvenser.

När TRAPS definierades framlade man hypotesen att den inflammatoriska mekanismen skulle vara en bristfällig klyvning av muterad receptor på cellytan. Brist på skyd-

dande löslig TNF-receptor skulle öka cellens känslighet för TNF-effekten. Numera anser man den inflammatoriska mekanismen vara en annan. På grund av en förändrad tertiär struktur ansamlas den muterade receptorn i det endoplasmatiska retiklet där den via en s.k. unfolded protein response ger upphov till en intracellulär inflammatorisk reaktion (Figur 2) (5, 21). Denna hypotes får stöd av upptäckten att IL-1-hämning ser ut att ha bättre effekt än TNF-hämning vid TRAPS.

Mevalonatkinasbristen vid HIDS innebär en defekt i isoprenoidmetabolismen. I en studie har man påvisat ett samband mellan brist på vissa slutprodukter i isoprenoidsyntesen och dysreglering av signalproteinet Rac1, vilket kan ge upphov till kaspas 1-medierad IL-1-beta-produktion (Figur 2) (22).



Figur 2. De förmodade patofysiologiska mekanismerna vid FMF, TRAPS, HIDS och CAPS i huvuddrag. De muterade proteinerna är utmärkta med asterisker. Vid FMF binder sig muterat pyrin till adaptorproteinet ASC i inflammasomen, varigenom kaspas 1 aktiveras och pro-IL-1 β omvandlas i aktiv form. Vid TRAPS orsakar ansamling av muterad TNFRSF1A i endoplasmatiska retiklet en intracellulär inflammatorisk reaktion, troligen via NF- κ B-aktivering. Vid HIDS leder brist på slutprodukter av isoprenoider till ökad IL-1 β -produktion. Vid CAPS binder sig muterat kryopyrin vid ASC, varefter det följer aktivering av kaspas 1 och produktion av aktivt IL-1 β . Modifierad efter (9).

Förkortningar:

ASC = apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain. **CAPS** = cryopyrin-associated periodic syndrome. **FMF** = familial Mediterranean fever. **HIDS** = hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. **IL-1 β** = interleukin 1-beta. **MVK** = mevalonate kinase. **NF- κ B** = nuclear factor kappa B. **NLRP3** = nucleotide-binding oligomerization domain receptor, pyrin domain-containing 3. **TNFRSF1A** = tumour necrosis factor receptor superfamily type 1A. **TRAPS** = tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

Diagnos

Det första steget mot diagnos av någon av de sällsynta hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är att misstanken väcks utifrån anamnes och kliniska fynd (8, 23). Uppgifter om etniskt ursprung och eventuella sjukdomar i släkten samt åldern vid symtomdebut är av central betydelse. Lika viktigt är det att in i minsta detalj ta reda på symtomen under ett typiskt sjukdomsanfall, anfallens duration och eventuella utlösande faktorer. Någon gång kan uppgiften om nedsatt hörsel eller upptäckt av AA-amyloidosis vara till hjälp i diagnostiken. Systemisk inflammation leder som regel till höga nivåer av C-reaktivt protein (CRP). Ett normalt CRP-värde under pågående symtom utesluter därför i praktiken de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna.

Innan en hereditär autoinflammatorisk sjukdom ska kunna diagnostiseras måste de många vanliga infektiösa och autoimmuna orsakerna till återkommande feber och inflammation beaktas, bl.a. malaria, brucellos och systemisk lupus erythematosus. Senast när återkommande inflammatoriska symtom inte har fått någon förklaring inom 1–2 år efter symtomdebut bör möjligheten av en autoinflammatorisk sjukdom beaktas.

De kliniska symtomen kan vara tillräckligt karakteristiska för att bestämma vilka prov som måste tas för att diagnosen skall kunna bekräftas. Problemet är dock att sjukdomarna är sällsynta och att de flesta läkare sällan eller aldrig kommer i beröring med dem. Den specifika och definitiva diagnostiken måste därför centraliseras till högt specialiserade centra.

När det gäller FMF är en eventuell respons på kolkicin ett viktigt diagnostiskt tecken. Kolkicin har en förebyggande effekt på anfällen och leder också till en viss lindring av pågående inflammatoriska symtom. Vid misstanke om HIDS är höga IgD- och IgA-koncentrationer till hjälp i diagnostiken men de förekommer ingalunda hos alla patienter. En hög IgD-nivå är dessutom ett ospecifikt fynd som ses vid många inflammatoriska tillstånd. Genetisk mutationsanalys är den metod som bör tillgripas vid kvalificerad misstanke om en hereditär autoinflammatorisk sjukdom (23). TRAPS diagnostiseras och definieras i själva verket genom en påvisad TNFRSF1A-mutation. I länder där FMF är sällsynt hör MEFV-mutationsanalys till diagnostisk praxis. När det gäller CAPS måste det beaktas att bara hälften av patienter med den svåraste varianten, d.v.s. CINCA, har en påvisbar mutation i NLRP3.

Prognos och långtidskomplikationer

Autoinflammatoriska sjukdomar kan kompliceras av systemisk AA-amyloidosis där amyloid inlagras framför allt i njurarna med proteinuri och njursvikt som följd (24). Av denna anledning rekommenderas att alla patienter med autoinflammatoriska sjukdomar regelbundet testas för protein i urinen. Frekvensen av amyloidosis varierar mycket från sjukdom till sjukdom men den har rapporterats vara högst vid FMF och MWS. Höga serum amyloid A (SAA)-nivåer innebär en ökad risk för amyloidosis men också omgivningsfaktorer och genetiska faktorer såsom SAA-genpolymorfism spelar en roll. Väsentligt vid behandlingen av autoinflammatoriska sjukdomar är att man försöker minska graden av inflammation för att reducera risken för AA-amyloidosis. Eftersom SAA-bestämning sällan är tillgänglig sker detta mestadels genom att man under behandlingen försöker hålla CRP-nivån så låg som möjligt.

Till komplikationerna hör också leddestruktion som ses i synnerhet vid CINCA där också kroniska neurologiska och psykiatriska problem hör till bilden. Förlust av hörseln kan vara invalidiserande vid MWS och CINCA.

Behandling

Feberattackerna vid autoinflammatoriska sjukdomar kan i hög grad inverka negativt på barns och ungdomars skolgång och på livskvaliteten i allmänhet. Behandlingen inriktas därför på att förebygga feberperioderna eller åtminstone lindra deras svårighetsgrad och förkorta deras duration. Attackerna vid FCAS kan lindras genom att man undviker köldexposition. Antiinflammatoriska analgetika och antipyretika ger en viss symtomlindring men förhindrar inte attackerna och påverkar inte deras förlopp. Sedan 1970-talet har kolkicin i lämplig underhållsdos använts för att förhindra sjukdomsanfall vid FMF (25). Tack vare kolkicinbehandling har också risken för amyloidosis vid FMF avsevärt kunnat reduceras. Det är ovanligt att kolkicin inte har effekt vid FMF, men ibland kan biverkningarna från mag-tarmkanalen vara så svåra att behandlingen inte kan genomföras. Intressant är att kolkicin vanligen inte har effekt vid de övriga autoinflammatoriska sjukdomarna. Glukokortikoider, också i höga doser, har relativt begränsad effekt vid de flesta av de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna. Undantag är patienter med TRAPS som i regel har en viss hjälp av glukokortikoider.

Tabell III. Klinisk bild vid och behandling av hereditära autoinflammatoriska sjukdomar.

	FMF	TRAPS	HIDS		CAPS	
				FCAS	MWS	CINCA
Arvsgång	Autosomalt recessiv	Autosomalt dominant	Autosomalt recessiv	Autosomalt dominant	Autosomalt dominant	Autosomalt dominant
Ålder vid sjukdomsdebut (år)	< 20	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1
Duration av sjukdomsanfall (dagar)	< 2	> 14	3–7	< 2	1–2	Ofta kontinuerlig inflammation
Vanligaste symtom	Feber, peritonit, erysipelasliknande erytem, monoartrit, myalgi	Feber, buksmärta, flanksmärta, centrifugalt utslag, myalgi, konjunktivit, periorbitalt ödem	Feber, buksmärta, artralgi, splenomegali, utslag, lymfadenopati	Feber, artralgi, urtikaria, konjunktivit	Feber, artralgi, urtikaria, sensorisk-neural dövhet, konjunktivit	Feber, urtikaria, kronisk aseptisk meningit, papillödem, uveit, artropati, hepatomegali, splenomegali
Muterad gen	MEFV	TNFRFS1A	MVK	NLRP3	NLRP3	NLRP3
Protein	Pyrin	TNF-receptor typ 1	Mevalonatkinas	Kryopyrin	Kryopyrin	Kryopyrin
Amyloidosrisk	50 % (före kolkicineran)	10–20 %	< 10 %	< 10 %	25 %	Okänd
Förstahandsbehandling	Kolkicin	Glukokortikoider	Inte fastställd	Anakinra	Anakinra	Anakinra
Annan tänkbar behandling	Anakinra	Etanercept, anakinra	Anakinra	Kanakinumab	Kanakinumab	Kanakinumab

Behandlingen av de autoinflammatoriska sjukdomarna har avsevärt gynnats av det senaste decenniets läkemedelsutveckling och uttryckligen av biologiska läkemedel som specifikt hämmar de enskilda proinflammatoriska cytokinerna (6, 26). TNF-hämmaren etanercept har använts med en viss framgång vid TRAPS men lindrar endast partiellt symtomen. Läkemedel som hämmar IL-1-beta har däremot haft en enorm betydelse för behandlingen av autoinflammatoriska sjukdomar. Upptäckten av NLRP3-inflammasomen och dess betydelse för aktivering av kaspas 1, det enzym som omvandlar pro-IL-1-beta till aktivt IL-1-beta, visade att IL-1-beta har en central betydelse vid de olika formerna av CAPS. Redan innan patogenesen vid CAPS hade klarlagts hade en IL-1-receptorantagonist, anakinra, utvecklats. Genom att hämma IL-1 skulle anakinra användas för att minska risken för systemiskt inflammatoriskt responsyndrom (SIRS) vid sepsis. Anakinra lanserades också som ett läkemedel för reumatoid artrit, men det har kommit att få endast begränsad användning. Däremot hade anakinra en an-

märkningsvärt gynnsam effekt vid CAPS, till och med vid CINCA, den svåraste formen av sjukdomen. I randomiserade kontrollerade studier har anakinra och kanakinumb, en monoklonal antikropp mot IL-1-beta, snabbt och effektivt lindrat symtomen vid CAPS. Nivåerna av akutfasreaktanter har sjunkit inom loppet av timmar eller dagar. Tack vare behandling med IL-1-hämmare kan hörselnedsättningen vid CAPS bromsas och ibland rentav i viss mån korrigeras. En viss effekt har kunnat konstateras också på sjukdomens övriga neurologiska manifestationer. Stimulerade av den dramatiska effekten av IL-1-hämmare vid CAPS har forskare prövat dem också vid kolkicinresistent FMF samt vid TRAPS och HIDS och i allmänhet kunnat konstatera en god effekt, vilket skulle tyda på att IL-1 är en central mediators substans vid många autoinflammatoriska sjukdomar. De lokala hudreaktionerna vid injicering av anakinra begränsar i viss mån dess användning hos barn, och vid användning av kanakinumab måste de höga kostnaderna beaktas. Tills vidare har ingenting framkommit som tyder på att hämning av IL-1

skulle vara förknippad med ökade risker på lång sikt, även om en viss ökad mottaglighet för infektioner är att räkna med.

Sjukdomar med autoinflammatorisk fenotyp men utan känd genetisk predisposition

Efter att man har kunnat konstatera en god effekt av IL-1-hämmare vid ett antal icke-genetiska sjukdomar har man dragit slutsatsen att IL-1 har en central roll i deras patogenes och därför inordnat dem under de autoinflammatoriska sjukdomarna. Vid PFAPA (se nedan) behöver normalt inte behandling med IL-1-hämmare tillgripas.

Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis

Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis (PFAPA) är ett kliniskt syndrom som oftast debuterar i den tidiga barndomen (6). Feberepisoder på 2–5 dagar återkommer regelbundet med 3–6 veckors mellanrum. Sjukdomens huvudsakliga symptom, d.v.s. feber, adenit, faryngit och aftös stomatit, förekommer i olika kombinationer, men led- och hudsymtom, som är vanliga vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna, är ovanliga vid PFAPA. Det är ovanligt med positiv släktanamnes och sjukdomen avklingar för det mesta 5–8 år efter att den har debuterat. Även om symptomen kan vara kraftiga under sjukdomsperioderna är barnet däremellan symptomfritt. PFAPA är en rent klinisk diagnos och dess patofysiologiska mekanismer är fortfarande okända. Tillståndet är tacksamt att behandla. Patienterna blir i de flesta fall symptomfria av en enda dos av prednisolon eller prednison (1 mg/kg) om läkemedlet ges i ett tidigt skede av attacken. Vid upprepade attacker av PFAPA har tonsillektomi använts framgångsrikt.

Schnitzlers syndrom

Schnitzlers syndrom är en sällsynt förvärvad systemisk inflammatorisk sjukdom som kliniskt påminner om FCAS och MWS (6). Dess huvudsakliga manifestationer är feberattacker, kronisk neutrofil urtikaria och en monoklonal gammapati (oftast IgM-gammapati) som kan fortskrida till Waldenströms makroglobulinemi eller lymfoplasmacytärt lymfom. I ett flertal fallbeskrivningar har en snabb och varaktig effekt av behandling med IL-1-hämmande läkemedel dokumenterats.

Behcets sjukdom

Behcets sjukdom är en systemisk inflammatorisk sjukdom som yttrar sig i återkommande orala och genitala sår, hudpatergi, ögoninflammation, intermittent utslag, gastrointestinala sår, neurologiska symtom, feber och tromboflebiter (6). Olika immunsuppressiva läkemedel har med varierande framgång använts i behandlingen. Färska rapporter ger vid handen att IL-1-blockad snabbt och varaktigt kan lindra uveit vid Behcets sjukdom.

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit hos barn är sannolikt samma sjukdom eller åtminstone nära relaterade till varandra. Båda tillstånden yttrar sig i intermittent och hög feber, ledsymtom och ett typiskt laxfärgat utslag i samband med feberskoven (6). Patienterna har neutrofil, högt CRP-värde, kraftigt förhöjda nivåer av ferritin i serum och ofta också förhöjda leverenzymvärden. Vissa patienter svarar initialt bra på antiinflammatoriska analgetika och i synnerhet på glukokortikoider men efterhand utvecklas resistens mot läkemedlen. Metotrexat och TNF-hämmare har i allmänhet endast en partiell effekt. IL-1-hämmare har däremot visat sig ha så god effekt att glukokortikoiddosen i de flesta fall kan sänkas betydligt. Den gynnsamma effekten av såväl anakinra som kanakinumab har dokumenterats i ett flertal studier. Vid Stills sjukdom hos vuxna har en randomiserad studie visat att remission oftare ses hos patienter som får anakinra än hos patienter som får traditionella antireumatiska mediciner (27).

SAPHO och CRMO

SAPHO-syndrom (synovit, akne, pustulos, hyperostos och osteit) och CRMO (kroniskt recidiverande multifokal osteomyelit) är autoinflammatoriska sjukdomar som sannolikt är nära besläktade med varandra (6). Medan SAPHO vanligen debuterar hos äldre ungdomar eller i vuxen ålder ses CRMO framför allt hos barn i skolåldern. CRMO yttrar sig i multifokala, icke-bakteriella osteolytiska härdar i ryggkotorna och de långa rörbenens metafyser. SAPHO och CRMO kan ses i samband med palmoplantar pustulos, psoriasis och Crohns sjukdom. Den primära behandlingen utgörs av bisfosfonater. TNF-hämmare har också gett god effekt. Responsen på IL-1-hämmare har oftast varit endast partiell.

Vanliga sjukdomar där autoinflammatoriska mekanismer antas spela en patogenetisk roll

Gikt

Den allt vanligare sjukdomen gikt påminner i många avseenden om de autoinflammatoriska sjukdomarna. Också vid gikt uppträder symtomen av akut inflammation attackvis. Det var därför inte överraskande att natriumurat-kristaller skulle visa sig ha NLRP3-inflammationssomaktiverande egenskaper (28). Vid akuta giktattacker kan IL-1-blockad med anakinra eller kanakinumab snabbt lindra symtomen och sänka nivåerna av inflammationsmarkörer (29). Kanakinumab har dessutom visats kunna minska risken för nya giktattacker, också hos patienter med kronisk refraktär gikt.

Diabetes

Inte bara uratkristaller utan också fettsyror, glukos och kolesterol har visat sig kunna aktivera NLRP3-inflammationssomen. Sedan länge har det varit känt att IL-1 har en toxisk effekt på betacellerna i de langerhanska cellöarna. Det föll sig därför naturligt att anakinra skulle prövas vid behandling av diabetes. I en dubbelblind randomiserad studie minskade nivåerna av glykosylerat hemoglobin och ökade C-peptidsekretionen signifikant vid typ 2-diabetes, men en uppföljning visade att den positiva effekten på C-peptidsekretionen inte kvarstod efter avslutad anakinrabehandling (30). Också kanakinumab har visat sig ha positiv effekt på glykosylerat hemoglobin, glukos och insulin vid typ 2-diabetes. Vid typ 1-diabetes har ingen tydlig effekt kunnat ses av vare sig anakinra eller kanakinumab.

Övriga sjukdomar

Att också ateroskleros kan uppfattas som en autoinflammatorisk sjukdom får stöd av upptäckten att kolesterolkristaller kan inducera NLRP3-inflammationssombildning och IL-1-beta-produktion (31). Som potentiell behandling för att förhindra hjärtsvikt efter hjärtinfarkt och förbättra prognosen vid slaganfall har IL-1-blockad också tilldragit sig intresse.

Avslutning

De senaste femton åren har forskningen om den genetiska bakgrunden till de hereditära periodiska febersyndromen varit synnerligen framgångsrik och den fortsätter att skörda lag-

rar. Forskningen har resulterat i ett nytt sjukdomsbegrepp: autoinflammatorisk sjukdom. Dessutom har många personer vars sjukdom tidigare hade förblivit gåtfull nu fått en specifik diagnos och i många fall också en effektiv behandling av sina symtom. På ett mera teoretiskt plan har upptäckten av inflammationsombildning med påföljande IL-1-beta-produktion resulterat i helt nya insikter i inflammationens patogenes, både när det gäller det livsnödvändiga försvaret mot infektioner och när det gäller oändamålsenligt kraftiga reaktioner som förorsakar vävnadsskada. Ytterligare ett resultat av forskningen är ökad förståelse för hur vissa polygena eller multifaktoriella inflammatoriska sjukdomar uppkommer och en ny klassificering av immunologiska sjukdomar beroende på i vilken mån autoinflammatoriska mekanismer och i hur stor utsträckning autoimmuna mekanismer spelar en roll.

Sedan orsakerna till de "klassiska" hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna FMF, TRAPS, HIDS och CAPS upptäcktes har ett flertal nya relaterade, likaså sällsynta ärftliga tillstånd beskrivits. Tack vare modern genteknik och noggrann definition av kliniska fenotyper befinner sig hela området i en synnerligen kraftig expansion. Bland hereditära autoinflammatoriska sjukdomar som under det allra senaste året har beskrivits och som uppträder redan i den tidiga barndomen kan här nämnas brist på adenosindeaminas 2 och STING (stimulator of interferon genes)-associerad vaskulopati (32, 33). Vid brist på adenosindeaminas 2 uppkommer en kärlsjukdom som påminner om polyarteritis nodosa och vid STING-associerad vaskulopati ses bl.a. småkärlsvaskulit, interstitiell lungsjukdom och autoantikroppar. STING-associerad vaskulopati karakteriseras av aktivering av typ 1-interferon och utgör ett exempel på en blandform av autoinflammatorisk och autoimmun sjukdom. Att bestämma relationen mellan autoinflammatoriska och autoimmuna reaktioner och hur dessa interagerar vid hälsa och sjukdom kommer att vara en av de stora utmaningarna för forskare i immunologiska sjukdomar de närmaste åren (34, 35).

Tom Pettersson
tom.pettersson@hus.fi

Bindningar: Swedish Orphan Biovitrum och Novartis: Konsultationsuppdrag, föreläsningar och resor till vetenskapliga möten

Referenser

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–144.
2. Pettersson T, Stjernberg-Salmela S, Karenko L, Ranki A. Perinnölliset jaksoittaiset kumeoireyhtymät. *Suom Lääkäril* 2006;61:1209–15.
3. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. Från hereditära periodiska febersyndrom till autoinflammatoriska sjukdomar. *Fin Läkaresällsk Handl* 2008;168:57–67.
4. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013;147:155–174.
5. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: A clinical perspective. *Cell* 2010;140:784–790.
6. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med* 2014;65:225–244.
7. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Medicine* 2006;3:1242–48. E297
8. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes – what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:249–256.
9. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2013;10:135–147.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:59–64.
11. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807.
12. Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087–90.
13. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999;22:178–181.
14. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;66:57–68.
15. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticarial with an unusual family history. *JAMA* 1940;114:1067–8.
16. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis. A new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–248.
17. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–305.
18. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:469–478.
19. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: The cell biology of autoinflammatory diseases. *Nature Rev Immunol* 2012;12:570–580.
20. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1-beta. *Mol Cell* 2002;10:417–426.
21. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012; 22:109–118.
22. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through RAc1/P13K/PKB-dependent caspase 1 activation. *Blood* 2008;112:3563–73.
23. Grateau G, Duruöz MT. Autoinflammatory conditions: When to suspect? How to treat? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:401–411.
24. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87–98.
25. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
26. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:252–258.
27. Nordström D, Knight A, Luukkainen R et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39:2008–11.
28. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–241.
29. So A, de Smedt T, Revaz S, Tshopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
30. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehlers JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effect of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1663–8.
31. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K et al. Cholesterol crystals activate the NLRP inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;5:e11765.
32. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911–920.
33. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–518.
34. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:511–519.
35. Van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nature Rev Rheumatol* 2015;11:483–492.

Summary

The expanding spectrum of autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases are characterized by recurrent fever, other inflammatory symptoms, and an acute phase reaction. Their cause is mutations in genes that regulate the innate immune system. The first diseases to be identified as autoinflammatory were the hereditary periodic fever syndromes. Investigation of cryopyrin-associated periodic syndromes resulted in the discovery of a new pathogenic mechanism in which formation of the NLRP3 inflammasome leads to caspase 1 activation and production of active interleukin 1-beta. The autoinflammatory diseases are effectively ameliorated by IL-1 antagonists. Autoinflammation has been identified as a component in common diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis.