
Från hereditära periodiska febersyndrom till autoinflammatoriska sjukdomar

SUSANNA STJERNBERG-SALMELA, ANNAMARI RANKI, LEENA KARENKO OCH TOM PETERSSON

De autoinflammatoriska sjukdomarna, tidigare kallade hereditära periodiska febersyndrom, är sällsynta dominant eller recessivt nedärvda tillstånd som karakteriseras av återkommande skov av feber och inflammation. För var och en av de kända autoinflammatoriska sjukdomarna, d.v.s. familjär medelhavsfeber, mevalonatkinasbrist, tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom, kryopyrinassocierade periodiska syndrom, det s.k. PAPA-syndromet och Blaus syndrom, har man kunnat identifiera specifika punktmutationer i en av de gener som styr det ospecifika immunförsvaret. Centrala aktörer i sjukdomarnas patogenes är inflammasomer och proinflammatoriska cytokiner, framför allt interleukin-1 β . Sjukdomarna diagnostiseras på basis av den kliniska bilden i kombination med mutationsanalyser. I behandlingen av många av syndromen har cytokininhibitorer använts framgångsrikt. De nya upptäckterna har lett till fördjupade insikter i det ospecifika d.v.s. medfödda immunförsvaret och stimulerat forskningen kring dess roll vid uppkomsten av kroniska inflammatoriska sjukdomar.

FÖRFATTARNA

MD **Susanna Stjernberg-Salmela** verkar som forskare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hon disputerade den 29 augusti 2008 med en avhandling om tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS).

Professor **Annamari Ranki** är överläkare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hennes forskning omfattar rubbningar i immunförsvaret och molekylära förändringar i hudlymfom.

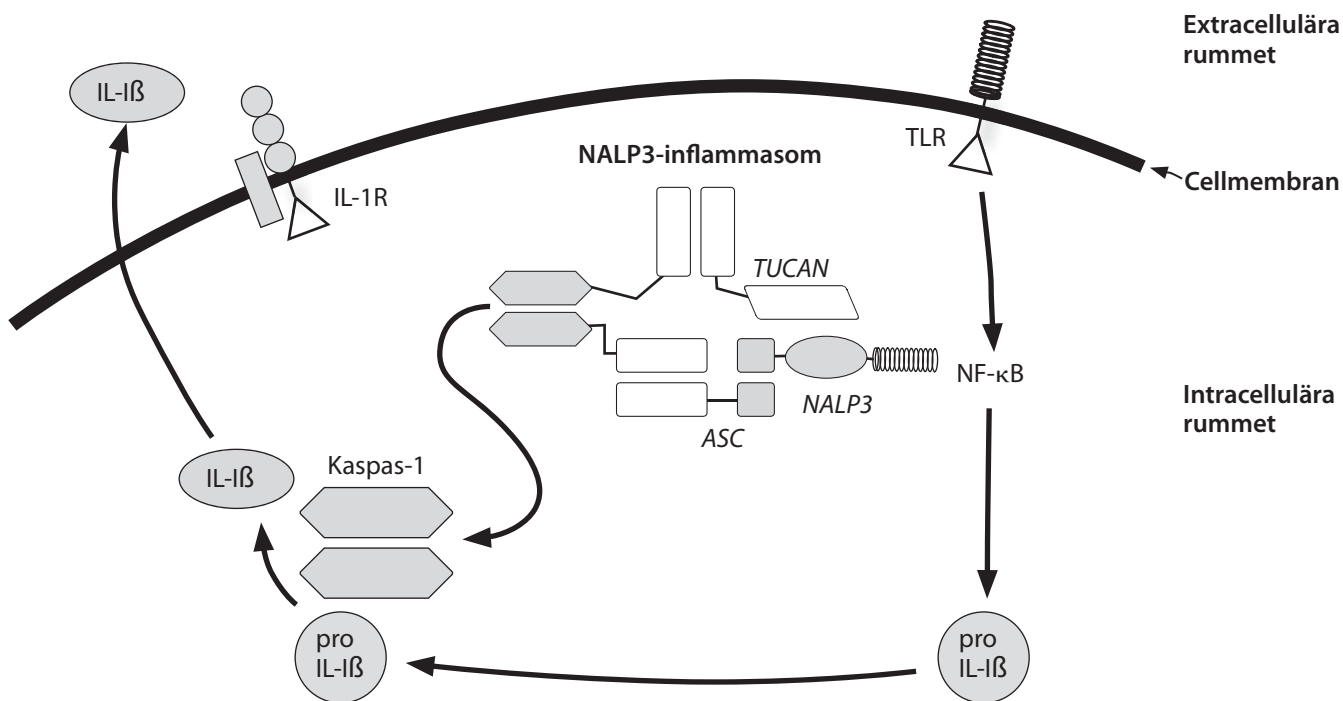
MD, FK **Leena Karenko** verkar som forskare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hon disputerade år 2007 med en avhandling om kutana T-cellslymfom, som också för närvarande är föremål för hennes huvudsakliga forskningsintresse.

Docent **Tom Pettersson** verkar som klinisk lärare i invärtes medicin och koordinatör för svenska studielinjen vid Helsingfors universitet samt som specialistläkare vid medicinska kliniken vid HUCS. Han främsta forskningsintresse för närvarande är de autoinflammatoriska sjukdomarna.

Inledning

Feber är det klassiska symtomet vid infektion eller inflammation. En speciell grupp av sjukdomar utgör de återkommande febrarna. Också här kan orsaken visa sig vara en infektion, en cancer eller en reumatisk inflammationssjukdom, men det finns en grupp sällsynta febersjukdomar som uppvisar ett recessivt eller dominant nedärvningsmönster och kännetecknas av feber som kommer och går utan känd infektion eller annan klar anledning. Sjukdomarna har kallats hereditära periodiska febersyndrom (1–4).

Under de senaste tio åren har etiologin till åtta hereditära periodiska febersyndrom kunnat klarläggas i snabb takt. Som orsak till vart och ett av dem har man kunnat påvisa specifika mutationer i en av de gener som deltar i regleringen av det ospecifika immunförsvaret (innate immunity). Upptäckterna ledde till att man präglade ett nytt sjukdomsbegrepp, autoinflammatorisk sjukdom (5). Begreppet gällde först enbart de hereditära periodiska febersyndromen men har sedermera utvidgats och omfattar nu också sjukdomar som inte nedärvs enligt Mendels lagar. Bland dessa



Figur 1.

Schematisk bild av NALP3-inflammasomen. NALP3-inflammasomen är ett proteinkomplex som består av NALP3, två adaptorproteiner (bl.a. ASC, se texten) och ett effektorprotein, kaspas-1, som vid aktivering omvandlar pro-IL-1 β till aktivt proinflammatoriskt IL-1 β . En mutation i NALP3 stimulerar inflammasombildning och -aktivering, vilket resulterar i en inflammatorisk fenotyp, FCAS, MWS eller CINCA. Normalt pyrin har sannolikt en inflammasominhållande effekt. En orsak till den inflammatoriska fenotypen vid FMF anses vara att denna inhållande verkan uteblir om pyrinet är muterat. TLR = Toll-like receptor, NF- κ B = nuclear factor κ B. Modifierad efter Verma et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:888-894.

märks systemisk juvenil idiopatisk artrit, Stills sjukdom hos vuxna, Crohns sjukdom, Behçets sjukdom, recidiverande perikardit, gikt och pseudogikt.

Här behandlas de ärftliga autoinflammatoriska sjukdomarna. Av dem har familjär medelhavsfeber (familial Mediterranean fever, FMF) och mevalonatkinasbrist, som omfattar HIDS (hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome) och mevalonsyrauri, recessiv arvsång. Dominant nedärvs tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAP, kryopyrinassocierade periodiska syndrom (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), PAPA-syndrom (pyogen steril artrit, pyoderma gangrenosum och akne) och Blaus syndrom. CAPS omfattar familjärt köldautoinflammatoriskt syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), tidigare kallad familjär köldurtikaria, Muckle-Wells syndrom (MWS) och kroniskt infantilt nerv-, hud- och ledsyndrom (chronic

infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA, också känt under namnet neonatal-onset multisystem inflammatory disorder, NOMID).

Gemensamt för alla ärftliga autoinflammatoriska sjukdomar är attacker av hög feber och lokal inflammation såsom peritonit, pleurit, perikardit, artrit, erysipelas- eller urtikarialiknande utslag och konjunktivit. I samband med sjukdomsskoven ses neutrofil leukocytos, hög sänkingsreaktion samt ökning av serumkoncentrationerna av akutfasreaktanter, såsom C-reaktivt protein (CRP), serumamyloid A (SAA), haptoglobin och fibrinogen. Mellan attackerna mår patienterna bra, men mätning av akutfasreaktanter har visat att de inte sällan har en subklinisk inflammation (6, 7). Sjukdomarna saknar fynd som är typiska för de autoimmuna sjukdomarna, d.v.s. autoantikroppar i hög titer och autoreaktiva T-celler. Vilka de faktorer är som utlöser sjukdomsattackerna har förblivit oklart. För många av tillstånden är det typiskt att sjukdomsskoven

minskar i frekvens och blir lindrigare med åren.

Till följd av höga koncentrationer av SAA i serum kan alla autoinflammatoriska sjukdomar kompliceras av systemisk amyloidos av typen amyloid A (AA), som kan ge upphov till nefrotiskt syndrom och njurinsufficiens. Amyloidos är den allvarligaste komplikationen till de autoinflammatoriska sjukdomarna och utvecklas oftare i samband med FMF, TRAPS och CAPS än vid HIDS (8).

Familjär medelhavsfeber

FMF är globalt sett den vanligaste av de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna (9, 10). Sjukdomen påträffas framför allt i östra Medelhavsområdet och är vanlig bland judar, araber, turkar och armenier. Frekvensen bärare av sjukdomsanlaget hos dessa populationer är så hög som 1:3–1:5. Enstaka rapporter har publicerats om FMF i andra populationer, bl.a. hos greker, italienare, belgier, kubaner och japaner, men hos personer av finländskt ursprung har sjukdomen inte diagnostiserats.

FMF debuterar hos två tredjedelar före 5 års ålder och hos 90 procent före 20 års ålder. Utmärkande för sjukdomen är 1–3 dygn långa skov av feber i kombination med inflammation i ett eller flera organ. Den vanligaste manifestationen näst efter feber är peritonit, som ses hos 90 procent av patienterna. Buksmärtan kan påminna om appendicit, och hos många patienter har FMF-diagnosen föregåtts av appendektomi. Eftersom tunica vaginalis är en fortsättning på peritoneum kan sjukdomen yttra sig i akut smärta och svullnad i skrotum. En tredjedel av patienterna får pleurit medan perikardit är ovanligare. Den vanligaste ledmanifestationen är akut monoartrit i knäet, höften eller vristen, men också kronisk och migrerande artrit har beskrivits. I sällsynta fall uppkommer deformiteter i höft- eller knälederna. En erysipelasliknande hudinflammation i underbenen uppfattas som typisk för FMF. Ett ovanligare symptom är långvarig muskelsmärta i benen.

FMF orsakas av en mutation i *MEFV*-genen (*ME*diterranean *Fe*Ver gene) på kromosom 16 (11, 12). Man känner till över 100 olika mutationer i *MEFV*, där de vanligaste är M694V och V726A (13). Mutationerna inträffade troligen redan för 2 500 år sedan. Sammansatta heterozygoter är relativt vanliga. Trots att sjukdomen nedärvs recessivt har en tredjedel av patienterna med FMF bara en identifierbar

mutation. Det är möjligt att andra modifierande gener hos dem kan tillåta uttryck av sjukdomen hos dessa heterozygoter.

MEFV kodar för ett protein, pyrin, också benämnt marenostriin, som uttrycks framför allt i neutrofiler och aktiverade monocyter. Normalt pyrin anses spela en central roll i regleringen av det ospecifika immunförsvaret. En av pyrinets uppgifter är att inhibera ett makromolekylärt komplex kallat kryopyrin-inflammasomen (se nedan och Figur 1). Vid mutationer i pyrinet sker en ökad inflammationsbildning som initierar ett händelseförlopp som resulterar i frisättning av det proinflammatoriska cytokinet interleukin-1 β (IL-1 β) i aktiv form.

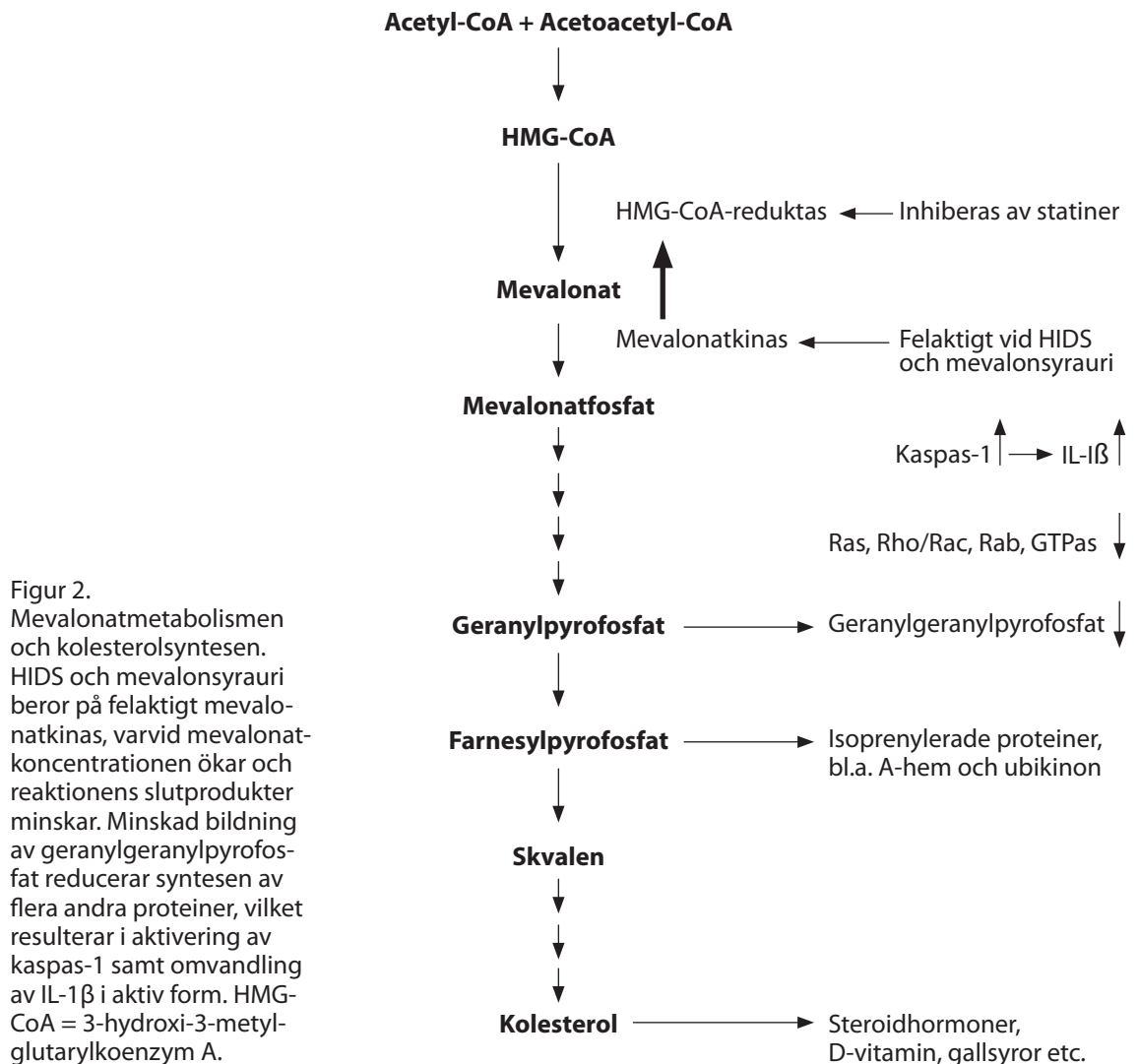
I länder där FMF är vanlig ställs diagnosen utifrån den kliniska bilden. I de nordiska länderna bör möjligheten av FMF beaktas framför allt hos invandrare från trakterna kring östra Medelhavet. Diagnosen kan verifieras med hjälp av DNA-analys, vilket blir aktuellt i synnerhet i länder där prevalensen av FMF är låg.

FMF behandlas med kolkicin i profylaktiskt syfte (14). De flesta patienter blir därigenom symtomfria, och risken för amyloidos minskar från 25–40 procent till mindre än 1 procent (15). Behandlingen med kolkicin ska vara livslång. Om kolkicinet inte har effekt är det skäl att i första hand ta reda på följsamhetsproblem. Magbesvär är en relativt vanlig dosberoende biverkning av kolkicin. Kolkicin har ingen effekt på redan utlösta sjukdomsattacker, utan sådana behandlas bäst med antiinflammatoriska analgetika. Vid kronisk artrit ges antireumatisk behandling och i svårbehandlade fall har cytokininhibitorer, främst TNF- och IL-1 hämmare, använts med framgång.

Mevalonatkinasbrist: HIDS och mevalonsyrauri

HIDS beskrevs 1984 (16) och fick sitt namn av periodisk feber i kombination med höga koncentrationer av IgD i serum. Mevalonsyrauri är en svårare sjukdom som förutom feber och inflammation yttrar sig i mental retardation, neurologiska symptom och dysmorfiska drag. Gemensamt för båda sjukdomarna är brist på enzymet mevalonatkinas. De flesta HIDS-patienter kommer från Nederländerna och Frankrike. Sjukdomen har rapporterats förekomma också i Finland (17).

Symtomen vid HIDS debuterar i allmänhet redan under det första levnadsåret. Skoven av



Figur 2. Mevalonatmetabolismen och kolesterolsyntesen. HIV och mevalonsyrauri beror på felaktigt mevalonatkinas, varvid mevalonatkoncentrationen ökar och reaktionens slutprodukter minskar. Minskad bildning av geranylgeranylpyrofosfat reducerar syntesen av flera andra proteiner, vilket resulterar i aktivering av kaspas-1 samt omvandling av IL-1 β i aktiv form. HMG-CoA = 3-hydroxi-3-metylglutarylkoenzym A.

feber och inflammation varar 3–7 dygn och återkommer i allmänhet med 2–8 veckors intervall. Febern åtföljs ofta av utslag, förstörade lymfkörtlar på halsen, buksmärtor, diarré och artralgi eller artrit. Levern och mjälten kan förstöras och smärtsamma sårnader kan uppkomma i munnen eller på genitalierna. Attackerna kan utlösas av vaccinationer.

HIV och mevalonsyrauri orsakas av mutationer i mevalonatkinasgenen (*MVK*), som är belägen på kromosom 12 (18, 19). Man känner till över 40 sjukdomsframkallande mutationer. Den vanligaste mutationen i samband med HIV är V377I, och de flesta patienterna är sammansatta heterozygoter för V377I och någon annan mutation. Mutationerna leder till brist på enzymet mevalonatkinas, som

deltar i syntesen av kolesterol, farnesyl och isoprenoider (Figur 2). Vid mevalonsyrauri minskar aktiviteten av mevalonatkinas till nästan noll, medan den vid HIV är 1–10 procent av den normala. Följaktligen är koncentrationen av mevalonat mycket hög vid mevalonsyrauri medan den vid HIV är normal mellan attackerna och ökar endast måttligt under dem.

Man har fört en livlig debatt om huruvida inflammationen vid mevalonatkinasbrist orsakas av en ökning av mevalonat eller en minskning av någon av slutprodukterna. Nyligen kunde man i en elegant serie experiment visa att det är inhibitionen av isoprenoidsyntesen som leder till aktivering av kaspas-1, ett enzym som omvandlar IL-1 β i aktiv form (20).

Diagnosen HIDS ställs genom mutationsanalys av *MVK*-genen. Vid mevalonsyrauri är de höga koncentrationerna av mevalonat i urinen diagnostiska. Höga koncentrationer av polyklont IgD och IgA kan användas för att styrka en misstanke om HIDS, men en normal IgD-koncentration utesluter inte mevalonatkinasbrist. Höga IgD- och IgA-koncentrationer har också påträffats vid andra autoinflammatoriska sjukdomar, bland dem FMF.

För HIDS finns ingen etablerad terapi. Kolkicin, antiinflammatoriska analgetika och glukokortikoider har ingen tydlig effekt. Simvastatin, som inhiberar det enzym som föregår mevalonatkinas i kolesterolsyntesen, HMG-CoA-reduktas, har en viss verkan. TNF- och IL-1-hämmare har gett lindring men erfarenheterna är begränsade.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat syndrom

TRAPS är den vanligaste av de dominant nedärvda autoinflammatoriska sjukdomarna. Sjukdomen gick tidigare under namnet familjär Irlandsfeber (familial Hibernian fever) (21) men fick namnet TRAPS då man år 1999 lyckades klarlägga dess genetiska bakgrund och delvis också dess patogenes (5). I detta sammanhang identifierades de första finländska patienterna med TRAPS. De flesta rapporterade TRAPS-släkter har europeiskt ursprung. Inom de nordiska länderna har TRAPS hittills diagnostiserats hos tre släkter av finländskt ursprung (5, 22, 23) och en släkt av danskt ursprung (24). På 1960-talet beskrevs en familj från norra Sverige som på basis av symtomen och fynden mycket väl kunde ha haft TRAPS (25).

Vid TRAPS varar sjukdomsattackerna i allmänhet flera dagar eller veckor, t.o.m. månader (6). Attackerna börjar i allmänhet i barndomen eller tonåren. Febern åtföljs av serosit, oftast i form av peritonit eller pleurit. Många patienter har ett rodnande makulärt utslag över bålen eller extremiteterna samt migrerande myalgi som följer utslaget. Konjunktivit och periorbitalt ödem är vanliga manifestationer. Smärta i de stora lederna förekommer ofta, artrit mera sällan.

TRAPS orsakas av mutationer i *TNFRSF1A*-genen som kodar för typ 1-TNF-receptorn (7) (*TNFRSF1A*, *TNFR1*, p55 eller *CD120a*) och som är belägen på kromosom 12. Sedan etiologin klarlades genom undersökning av sju olika familjer har mer än 80 sjukdomsfram-

kallande mutationer i *TNFRSF1A* beskrivits (13). Två förändringar, R92Q och P46L, betraktas snarare som polymorfismer än som mutationer men kan ändå vara associerade med lindriga symtom. Mutationer som drabbar cysteinmolekyler är i allmänhet associerade med förhållandevis kraftig inflammation och stor risk för amyloidos.

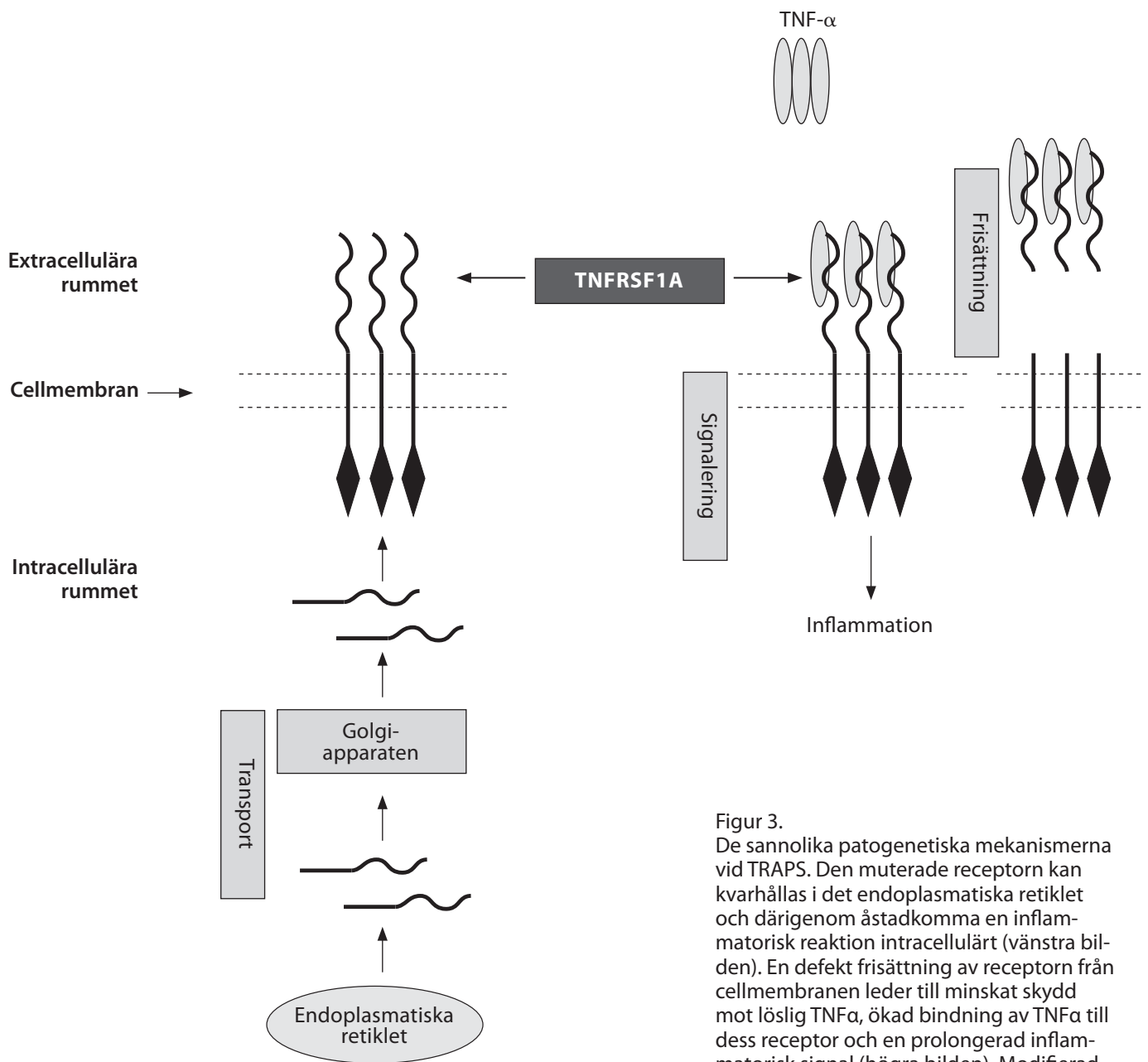
Typ1-TNF-receptorn (*TNFRSF1A*) förekommer på många olika cellers membran och förmedlar TNF:s signaler till cellen. Efter aktivering av receptorn frisätts vanligen dess extracellulära del i blodcirkulationen, där den binder TNF och hindrar dess verkan. Vissa *TNFRSF1A*-mutationer orsakar en bristfällig frisättning av receptorn, vilket leder till låga koncentrationer av cirkulerande TNF-receptor och minskad bindning av TNF. Färska forskningsresultat har visat att TRAPS har en mycket komplicerad patogenes (Figur 3). En teori gör gällande att den muterade receptorn kvarhålls i det endoplasmatiska retiklet och därigenom åstadkommer en intracellulär inflammatorisk reaktion.

Villkoret för att diagnosen TRAPS skall kunna ställas är att man har påvisat en mutation i *TNFRSF1A*. DNA-diagnostiken är krävande eftersom det på den 10 exoner stora genen inte finns någon "hot spot" för mutationerna. Låga serumkoncentrationer av löslig *TNFRSF1A* ses hos många patienter, men inte hos alla. Hur man ska förhålla sig till polymorfismerna R92Q och P46L hos personer med lindriga inflammatoriska symtom är en öppen fråga.

Glukokortikoider har god effekt vid TRAPS men ofta behövs relativt stora doser. Hos vissa patienter lindras symtomen av antiinflammatoriska analgetika. Kolkicin har ingen effekt. TNF-hämmaren etanercept kan lindra symtomen och minska durationen och frekvensen av sjukdomsattackerna (6) samt hindra progressionen av amyloidos, men alla patienter får inte hjälp av etanercept. IL-1-blockad med anakinra har enligt enstaka rapporter gett lovande resultat.

Våra TRAPS-studier

I originalpublikationen om TRAPS (5) från 1999 ingick bland sju undersökta släkter en finländsk, där vi i samarbete med brittiska och amerikanska forskare påvisade en C88Y-mutation i *TNFRSF1A*. Rapporter om två olika grenar av denna släkt hade publicerats redan 1985 och 1992 (26, 27). Grunden för upptäckten av TRAPS etiologi var en noggrann beskrivning av sjukdomens fenotyp i kom-



Figur 3. De sannolika patogenetiska mekanismerna vid TRAPS. Den muterade receptorn kan kvarhållas i det endoplasmatiska retiklet och därigenom åstadkomma en inflammatorisk reaktion intracellulärt (vänstra bilden). En defekt frisättning av receptorn från cellmembranen leder till minskat skydd mot löslig TNF α , ökad bindning av TNF α till dess receptor och en prolongerad inflammatorisk signal (högra bilden). Modifierad efter (3).

ination med ett internationellt samarbete. Arbetena som ledde till upptäckten av TRAPS utgjorde incitamentet för Susanna Stjernberg-Salmelas doktorsavhandling (28), den första om autoinflammatoriska sjukdomar i de nordiska länderna. I avhandlingen beskrivs två nya

TNFRSF1A-mutationer, F112I och C73R, (22, 23) hos var sin finländska släkt med symptom som stämmer in på TRAPS. Låga koncentrationer av löslig TNFRSF1A i serum uppmättes hos de flesta finländska TRAPS-patienter men också hos några friska släktingar till dem

och hos enstaka kontrollpersoner. En mindre frisättning av TNFRSF1A från cellytan än normalt kunde visas hos patienter med C88Y- och F112I- mutationerna, men inte hos dem med C73R-mutationen.

I avhandlingen behandlades ett differentialdiagnostiskt problem. En ung kvinna med TRAPS och akut buk visade sig ha en intraperitoneal abscess, som krävde omedelbar operation (29). Det är tänkbart att ett autoinflammatoriskt syndrom genom att orsaka peritonit och därmed förknippad tarmparalys kan predisponera för akuta komplikationer, såsom abscessbildning.

I en studie av TRAPS patogenes visade Susanna Stjernberg-Salmela att TRAPS-patienter har förändringar i den intracellulära signaleringen. Överraskande nog var aktiviteten av transskriptionsfaktorn NF- κ B och proteinkinaset p38 i vita blodkroppar hos nio av tio TRAPS-patienter lägre än hos friska kontrollpersoner (30). Det är möjligt att en defekt reglering av det ospecifika immunförsvaret vid TRAPS utlöser kompensatoriska mekanismer som leder till en hyperinflammatorisk fenotyp.

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

FCAS, MWS och CINCA betraktades tidigare som tre separata dominant ärftliga sjukdomar, men efter att ha kunnat kopplas till mutationer i samma gen, *CIAS1*, har de sammanförts till en sjukdom, CAPS. De kan betraktas som ett kontinuum där FCAS representerar den lindrigaste formen, MWS en mellanform och CINCA den svåraste formen. De uppvisar många gemensamma symtom, såsom feber, urtikarialiknande utslag och artrit eller artralgi. Överlappande syndrom är vanliga, t.o.m. inom en och samma familj. CAPS har rapporterats framför allt hos släkter av europeiskt ursprung. Ett litet antal finländska patienter med CAPS är kända (31).

FCAS karakteriseras av köldinducerade attacker av feber, urtikaria, artralgi och konjunktivit (32). Symtomen börjar oftast före sex månaders ålder, tenderar att utlösas 2–3 timmar efter köldexposition och varar i allmänhet inte längre än 24 timmar. FCAS skiljer sig från vanlig köldurtikaria där symtomen kommer nästan omedelbart efter köldexpositionen.

MWS, som är ett allvarligare tillstånd än FCAS, karakteriseras av feber, urtikaria, artralgi, och konjunktivit, vilka alla debuterar

i barndomen. Under tonåren utvecklas en progressiv sensorisk-neural hörselskada (33). Feberskoven är i allmänhet mer långdragna (24–72 timmar) än vid FCAS och utlöses inte av köldexposition.

Vid CINCA, det svåraste CAPS-syndromet, är symtomen mer ihållande och fluktuerar till sin intensitet (34). De huvudsakliga manifestationerna är feber samt hud-, nerv- och ledsymtom. Urtikaria utvecklas i allmänhet redan i spädbarnsåldern. Bland neurologiska symtom märks kronisk aseptisk meningit, papillödem med nervus opticus-atrofi, epileptiska anfall, hjärnatrofi, mental retardation och sensorisk-neural hörselskada. Många patienter med CINCA utvecklar en bilateral deformerande artropati till följd av överväxt av epifyserna i de långa rörbenen. Uveit samt förstörd mjälte och lever är inte ovanliga manifestationer. Avstannad växt och minskad fertilitet är vanligt. Ungefär 20 procent av CINCA-patienterna når aldrig vuxen ålder.

Alla tre sjukdomarna orsakas av en mutation i *CIAS1*-genen (*Cold-Induced Auto-inflammatory Syndrome 1*), som också är känd under namnen *NALP3* och *PYPAF1* (35–37). Genen befinner sig på kromosom 1. För närvarande känner man till över 50 sjukdomsframkallande mutationer i *CIAS1*. Vissa av mutationerna är kopplade till antingen FCAS, MWS eller CINCA, men någon konsekvent överensstämmelse mellan mutation och klinisk bild finns inte. *CIAS1* kodar för ett protein, kryopyrin, som främst uttrycks i neutrofiler, monocyter och kondrocyter. Kryopyrin bildar ett multiproteinkomplex som går under namnet kryopyrininflammation (NALP3-inflammation, Figur 1). En typisk inflammation består av ett sensorprotein (såsom NLR, nod-like receptor), ett adaptorprotein (såsom ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, CARD) och ett effektorprotein, d.v.s. ett kaspas som aktiverar proinflammatoriska cytokiner. Mutationer i kryopyrinet stimulerar inflammationsbildningen, varigenom enzymet kaspas-1 aktiveras och omvandlar IL-1 β i aktiv form.

Diagnosen ställs utifrån den kliniska bilden och verifieras med mutationsanalys. Hos alla patienter med en CAPS-fenotyp har man emellertid inte kunnat visa en mutation i *CIAS1*.

Fram till helt nyligen fanns det ingen effektiv behandling för CAPS. Under de senaste åren har många forskare rapporterat en synnerligen god effekt av IL-1-blockeraren anakinra.

Behandling med anakinra har t.o.m. visats förbättra hörseln hos patienter med MWS och CINCA samt förebygga symtomen vid FCAS (38, 39).

PAPA-syndromet

PAPA är en autosomt dominant nedärvd sjukdom som karakteriseras av pyogen artrit, pyoderma gangrenosum och akne. De flesta rapporter har kommit från Nordamerika (40). Sjukdomen börjar i allmänhet med oligoartrit i barndomen. I puberteten utvecklas akne som ofta är svår och cystisk. Sjukdomen orsakas av mutationer i den gen på kromosom 15 som kodar för proteinet proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 (PSTPIP1) också känt under namnet CD2-binding protein 1 (CD2BP1) (41). CD2BP1-proteinet binder sig till pyrin, d.v.s. det protein som är felaktigt vid FMF, och kan sannolikt därigenom orsaka inflammation genom samma mekanismer som vid FMF (42). Diagnosen ställs utifrån kliniska kriterier och kan verifieras med DNA-analys. Glukokortikoider har endast en partiell effekt. Enstaka fallbeskrivningar antyder en rätt god effekt av IL-1-hämmare.

Blaus syndrom

Blaus syndrom är en dominant ärftlig sjukdom som karakteriseras av granulomatös artrit, uveit och dermatit. Kamptodaktyli, d.v.s. flexionskontrakturer av ett eller flera fingrar, kan utvecklas (43). Uveit är ofta det svåraste problemet. Sjukdomen påminner mycket om sarkoidos i barndomen. Blaus syndrom har rapporterats främst i Tyskland och Frankrike.

Blaus syndrom orsakas av en mutation i *CARD15*-genen (också känd under namnet *NOD2*) på kromosom 16 (44). Det är av stort intresse att mutationer på ett annat ställe i samma gen ökar benägenheten för Crohns sjukdom, vilken liksom Blaus syndrom karakteriseras av en granulomatös inflammation. Inflammationen uppkommer troligen genom att mutationerna påverkar proteiner som reglerar apoptos och NF- κ B-aktivering. Diagnosen ställs utifrån kliniska fynd och kan verifieras med genetisk analys. Glukokortikoider och TNF-hämmare har använts med partiell framgång.

Diagnostik och differentialdiagnostik

Eftersom de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är sällsynta finns det inga skäl att påbörja diagnostiska utredningar av dem utan kvalificerade misstankar på kliniska grunder. Tillstånden bör beaktas hos patienter med återkommande feber och lokaliserad inflammation såsom peritonit, pleurit, perikardit, konjunktivit, artrit eller hudinflammation. Symtomen debuterar i allmänhet redan i barndomen, tonåren eller den tidiga vuxenåldern men kan också börja senare i livet. Diagnosen styrks av likadana eller liknande symptom hos släktingar, men på grund av ofullständig penetrans av sjukdomsgenen kan släktanamnesen vara negativ också vid dominant ärftlig sjukdom.

En grundförutsättning för att det skall finnas anledning att påbörja diagnostiska utredningar med tanke på autoinflammatoriska sjukdomar är att man i ett symptomatiskt skede kan påvisa en akutfasreaktion genom mätning av t.ex. CRP i serum. Ett normalt CRP-värde under sjukdomsattackerna utesluter i praktiken de autoinflammatoriska sjukdomarna.

Spektrat av differentialdiagnostiska tillstånd är naturligtvis synnerligen brett och omfattar ett stort antal polygena och multifaktoriella sjukdomar. Framför allt bör infektioner, cancer och reumatiska inflammationssjukdomar beaktas. Återkommande feber kan orsakas av bl.a. malaria, brucellos och borrelios, Hodgkin-lymfom, non-Hodgkin-lymfom och leukemier samt systemisk lupus erythematosus och vaskuliter. De autoinflammatoriska sjukdomarna påminner mycket om systemisk juvenil idiopatisk artrit och Stills sjukdom hos vuxna men saknar den för dessa sjukdomar typiska faryngiten och de exceptionellt höga ferritinhaltarna i serum. Cyklisk neutropeni manifesterar sig i infektioner som återkommer regelbundet med 21 dygns intervall. PFAPA-syndromet (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and tender cervical adenitis) är en pediatrik sjukdom som karakteriseras av månatlig feber i ungefär fyra dygn (45). Diagnosen baserar sig på kliniska fynd och stöds av en snabb respons på glukokortikoider. Vid kronisk återkommande multifokal osteomyelit är huvudsymtomen feber och icke-bakteriell osteomyelit. Behçets sjukdom, som framför allt förekommer hos populationer längs den gamla Sidenvägen, karakteriseras främst av sårnader i mun och genitalier, follikulit, knölros och uveit. Schnitzlers syndrom utmärks av återkommande feber, urtikaria och en M-komponent av IgM-typ i serum.

Tabell 1.
Sammanställning av hereditära autoinflammatoriska sjukdomar och deras särdrag.

Auto-inflammatorisk sjukdom	Muterad gen Lokalisation	Klinisk bild	Attackernas duration	Särdrag	Behandling
FMF	<i>MEFV</i> 16p13	Feber, buksmärta, monoartrit, muskelvärk, erysipelasliknande hudutslag, amyloidos	2–3 dygn	Etnisk bakgrund: judisk (företrädesvis sefardisk), arabisk, turkisk eller armenisk	Kolkicin; eventuellt anakinra, etanercept eller infliximab
HIDS	<i>MVK</i> 12q24	Feber, buksmärta, oligoartrit, makulopapulärt hudutslag, lymfadenopati	3–8 dygn	Lymfadenopati, förhöjda koncentrationer av mevalonat i urinen under attackerna, ofta förhöjt serum-IgD	Antiinflammatoriska analgetika, eventuellt glukokortikoider, etanercept eller anakinra
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	Feber, buksmärta, muskel- och ledvärk, konjunktivit, periorbitalt ödem, pleurit, migrerande hudutslag	Flera dygn till månader	Periorbitalt ödem, muskelvärk, migrerande hudutslag	Glukokortikoider, etanercept; anakinra
FCAS/FCU	<i>CIAS1</i> 1q44	Feber, urtikaria, ledvärk, huvudvärk, konjunktivit	1–2 dygn	Attackerna utlöses av kyla	Antiinflammatoriska analgetika, eventuellt glukokortikoider eller anakinra
MWS	<i>CIAS1</i> 1q44	Feber, urtikaria, sensorisk-neural dövhet, ledvärk, lymfadenopati, amyloidos (25 %)	2–3 dygn	Sensorisk-neural dövhet	Anakinra, glukokortikoider, antiinflammatoriska analgetika
CINCA/NOMID	<i>CIAS1</i> 1q44	Feber, migrerande hudutslag, kronisk aseptisk meningit, synskador, mental retardation	Kontinuerliga	Neurologiska fynd, leddeformiteter	Anakinra eller glukokortikoider i stora doser

MEFV = Mediterranean fever gene
MVK = mevalonate kinase gene
CIAS1 = cold-induced autoinflammatory syndrome-1 gene
TNFRSF1A = tumour necrosis factor receptor superfamily type 1A gene
 FMF = familial Mediterranean fever
 HIDS = hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome

TRAPS = tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome
 IgD = immunoglobulin D
 FCAS = familial cold autoinflammatory syndrome = FCU = familial cold urticaria
 MWS = Muckle-Wells syndrom
 CINCA = chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome = NOMID = neonatal-onset multisystem inflammatory disorder

Till slut

Upptäckten av de molekylära mekanismerna vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna har lett till fördjupade insikter i hur det ospecifika immunförsvaret regleras. I fråga om FMF och CAPS ledde positionell kloning till upptäckten av nya gener och proteiner som reglerar cytokinproduktion samt aktiveringen av NF- κ B. De gener som orsakar HIDS och PAPA-syndromet var redan tidigare kända, och kopplingen till hereditära periodiska febersyndrom kom som en stor överraskning. Även om man kände till att genen för TNFRSF1A spelade en roll vid inflammatoriska reaktioner, har kopplingen till TRAPS i hög grad fördjupat kunskapen om hur inflammationer uppkommer och regleras. Att Blaus syndrom orsakas av mutationer i en gen som också har betydelse för uppkomsten av Crohns sjukdom har väckt stort intresse. Det är att räkna med att ett fortsatt studium av de autoinflammatoriska sjukdomarna kommer att stimulera forskningen i långt vanligare inflammatoriska sjukdomar än dessa sällsynta men fascinerande tillstånd.

För de enskilda patienterna har den förbättrade diagnostiken haft en avgörande betydelse. Innan molekylär diagnostik var möjlig utsattes patienterna för omfattande undersökningar, långa antibiotikakurer och t.o.m. onödiga operationer. Diagnosen förblev okänd. Nu kan inte bara en specifik diagnos ställas utan också i många fall en effektiv inflammationsdämpande behandling sättas in. Att karakteriseringen av de autoinflammatoriska sjukdomarna sammanfaller med de senaste årens storartade utveckling av läkemedel som inhiberar och modulerar de proinflammatoriska cytokinerna är måhända ingen tillfällighet.

Tack

Författarna önskar tacka Finska Läkarsällskapet för forskningsunderstöd, bl.a. ett doktorandstipendium till TP för SS-S.

MD Susanna Stjernberg Salmela
Hud- och allergisjukhuset,
Helsingfors universitetscentralsjukhus
susanna.stjernberg@helsinki.fi

Professor, överläkare Annamari Ranki
Hud- och allergisjukhuset
Helsingfors universitetscentralsjukhus
annamari.ranki@helsinki.fi

MD, FK Leena Karenko
Hud- och allergisjukhuset
Helsingfors universitetscentralsjukhus
leena.p.karenko@hus.fi

Docent Tom Pettersson
Forsknings- och utvecklingsenheten för medicinsk utbildning
Helsingfors universitet
och
Medicinska kliniken
Helsingfors universitetscentralsjukhus
PB 340
Haartmansgatan 4
00029 HUS
tom.pettersson@hus.fi

Referenser

1. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748–57.
2. Ström H, Febrar I. *Reumatologi*, red. Klareskog L, Saxne T, Enman Y. Studentlitteratur, Lund 2005, ss. 217–225.
3. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586–599.
4. Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:66–75.
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–144.
6. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002;81:349–368.
7. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of *MEFV* mutations. *Rheumatology* 2006;45:4265–7.
8. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the *NALP3/CIAS1/PYPAF1* gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445–52. Erratum in *Arthritis Rheum* 2002;46:3389.
9. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;22:1–21.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–664.
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. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
13. INFEVERS database. URL: fmf.igh.cnrs.fr/infervers
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
15. Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001–5.
16. van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087–90.
17. Korppi M, Korhonen J, Lindström K et al., Geneettinen kuume – konsultaatio verkossa, mutaatio kirjokuossa. *Duodecim* 2003;119:1567–71.
18. 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.
19. Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in *MVK*, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175–177.
20. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1 β release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood* 2008;112:3563–73.
21. Williamson LM, Hull D, Mehta R et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469–480.
22. Nevala H, Karenko L, Stjernberg S et al. A novel mutation in the third extracellular domain of the tumor necrosis factor receptor 1 in a Finnish family with autosomal-dominant recurrent fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:1061–6.
23. Stjernberg-Salmela S, Pettersson T, Karenko L et al. A novel tumour necrosis factor receptor mutation in a Finnish family with periodic fever syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004;33:140–144.
24. Weyhreter H, Schwartz M, Kristensen TD et al. A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a Danish family. *J Pediatr* 2003;142:191–193.
25. Bergman F, Warmenius S. Familial perireticular amyloidosis in a Swedish family. *Am J Med* 1968;45:601–606.
26. Välimäki M, Anttila PM, Pentikäinen PJ et al. Välimerenkuumetta Itämeren rannalla? *Duodecim* 1985;101:2428–432.
27. Karenko L, Roberts P, Pettersson T. Autosomal dominant “Mediterranean fever” in a Finnish family. *J Intern Med* 1992;232:365–369.
28. Stjernberg-Salmela S. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Identification of novel TNFRSF1A mutations and intracellular signalling defects. Thesis. Helsinki University Press, Helsinki 2008.
29. Stjernberg-Salmela S, Kivisaari A, Puolakkainen P et al. Intra-abdominal abscess in a patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome. *J Intern Med* 2006;259:209–213.
30. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L et al. Low TNF-induced NF- κ B and p38 phosphorylation levels in leukocytes in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Submitted.
31. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79–83.
32. 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.* 1987;66:57–68.
33. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA* 1940; 114:1067–8.
34. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–248.
35. 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;29:501–505.
36. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198–203.
37. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies. Novel *CIAS1* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1275–85.
38. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607–612.
39. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ et al. Neonatal-onset multi-system inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–592.
40. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611–615.
41. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in *CD2BP1* disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–969.
42. Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13501–6.
43. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985;107:689–693.
44. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M et al. *CARD15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19–20.
45. Padeh S, Breznjak N, Zemer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.