

Autoiekaisīgas slimības bērniem Latvijā – diagnostikas un ārstēšanas izaicinājumi un nākotnes perspektīva

Dr. med. Zane Dāvidsone, BKUS
bērnu reimatoloģijas virsārsts

Dr. Kristīne Lukjanoviča, BKUS
bērnu reimatologs

Visas atbildes ir pareizas!

Kurš no šiem
gadījumiem atbilst
autoiekaisīgai
slimībai?

1. Rekurentas drudža epizodes ar sāpēm vēderā, locītavās, krūtīs, izsitumiem, augstiem iekaisuma marķieriem
2. Rekurents perikardīts
3. Sensoneirāla vājdzirdība, strukturālas smadzeņu izmaiņas, psihomotorā atpalcība, sejas stigmas
4. Tīklenes distrofija, redzes nerva tūska, galvassāpes, splenomegālija, anhidroze
5. Osteomielīts
6. Intrakraniāla tromboze
7. Atopiskais dermatīts, hipereozinofīlija, astma, eozinofīliska ādas infiltrācija



Visas atbildes ir pareizas!

Kādas jomas
speciālisti var
sastapties ar
autoiekaisīgām
slimībām?

1. Reimatologi
2. Imunologi
3. Ķirurgi
4. Oftalmologi
5. Infektologi
6. Dermatologi

Termins autoiekaisīga slimība

- Slimība, kuras patfizioloģiskā mehānisma pamatā ir antigēna neatkarīga imūnsistēmas aktivācija.
- Imūnregulācijas traucējumi notiek tieši iedzimtajā imūnsistēmā (pamatā neitrofīlie leikocīti, makrofāgii, tuklās šūnas, naturālie killeri).
- Neveidojas antivielas, nav asociācijas ar MHC klasēm, vienlīdz bieži novēro ♂ un ♀.

	Autoinflammation	Autoimmunity
Immune dysregulation	Innate immune system	Adaptive immune system
Predominant cell types	Monocytes, macrophages, neutrophils	T cells, B cells
Cytokine targets used therapeutically	TNF, IFN $\alpha\beta$, IL-1, IL-2, IL-12, IL-23, IL-18	IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23
Pathogenesis of organ damage	Neutrophil- and macrophage-mediated	Autoantibody- or autoantigen-specific T cell-mediated

Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. J Autoimmun. 2020

Slimību grupas

Diseases of inflammasomes and related IL-1-family cytokines

■ Pyrin inflammasome

- Familial Mediterranean fever
- Pyrin-associated periodic fever syndrome
- Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever
- Pyogenic sterile pyoderma
- Hyperzincemia/familial acrodermatitis
- Periodic fever, infantile

■ NALP3/cryopyrin inflammasome

- Familial cold autoinflammatory syndrome
- Muckle-Wells syndrome
- Neonatal-onset multisystemic disease of the infant
- Majeed syndrome

■ NLRC4 inflammasome

- Autoinflammatory disease

■ NLRP12 inflammasome

- Familial cold autoinflammatory syndrome

■ NLRP1 inflammasome

- Multiple self-healing pyoderma
- Familial keratosis
- NLRP1-associated autoinflammatory disease

■ AIM2 inflammasome

■ Noncanonical inflammasomes

- Deficiency of the IL1 receptor antagonist (DIRA)
- Deficiency of the IL-36 receptor antagonist (DITRA)

Diseases of interferon production and signaling

■ Impaired degradation or processing of endogenous nucleic acids

- AGS1 - Three prime repair exonuclease 1 (TREX1)
- AGS2 - Ribonuclease H2B

Diseases of NFκB and/or TNF activity

- AGS3 - Ribonuclease H2A
 - AGS4 - Ribonuclease H2C
 - AGS5 - SAMM1
 - AGS6 - Adenosine deaminase 2 (ADA2)
 - DNase II
 - Polyribomunin
- ### ■ NFκB essential

■ Enhanced nucleic acid sensing

- Stimulator of interferon production 1 (STING)
- AGS7 - Interferon-γ-inducible protein 1 (IFIH1)
- Differentiation factor 1 (DFF1)

■ Proteasome dysfunction

- Chronic atrophic dermatitis
- Multiple gamma-herpesvirus infections

■ Amplified interferon receptor signaling

- Ubiquitin-specific peptidase 18 (UPS18) - Pseudo-toxoplasmosis, other (syphilis), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus (TORCH) syndrome
- ISG15 ubiquitin-like modifier (ISG15)

■ Haploinsufficiency of A20/TNF-alpha-induced protein 3 (TNFAIP3)

■ Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2) - Blau syndrome

■ TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

■ Deficiency of adenosine deaminase 2 (ADA2)

■ NFκB essential

■ Rel A haploinsufficiency

■ Coatmer protein complex subunit alpha (COPA) syndrome

■ Disorders of

■ PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID)/autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID)

■ Sideroblastic anemia with B cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD)

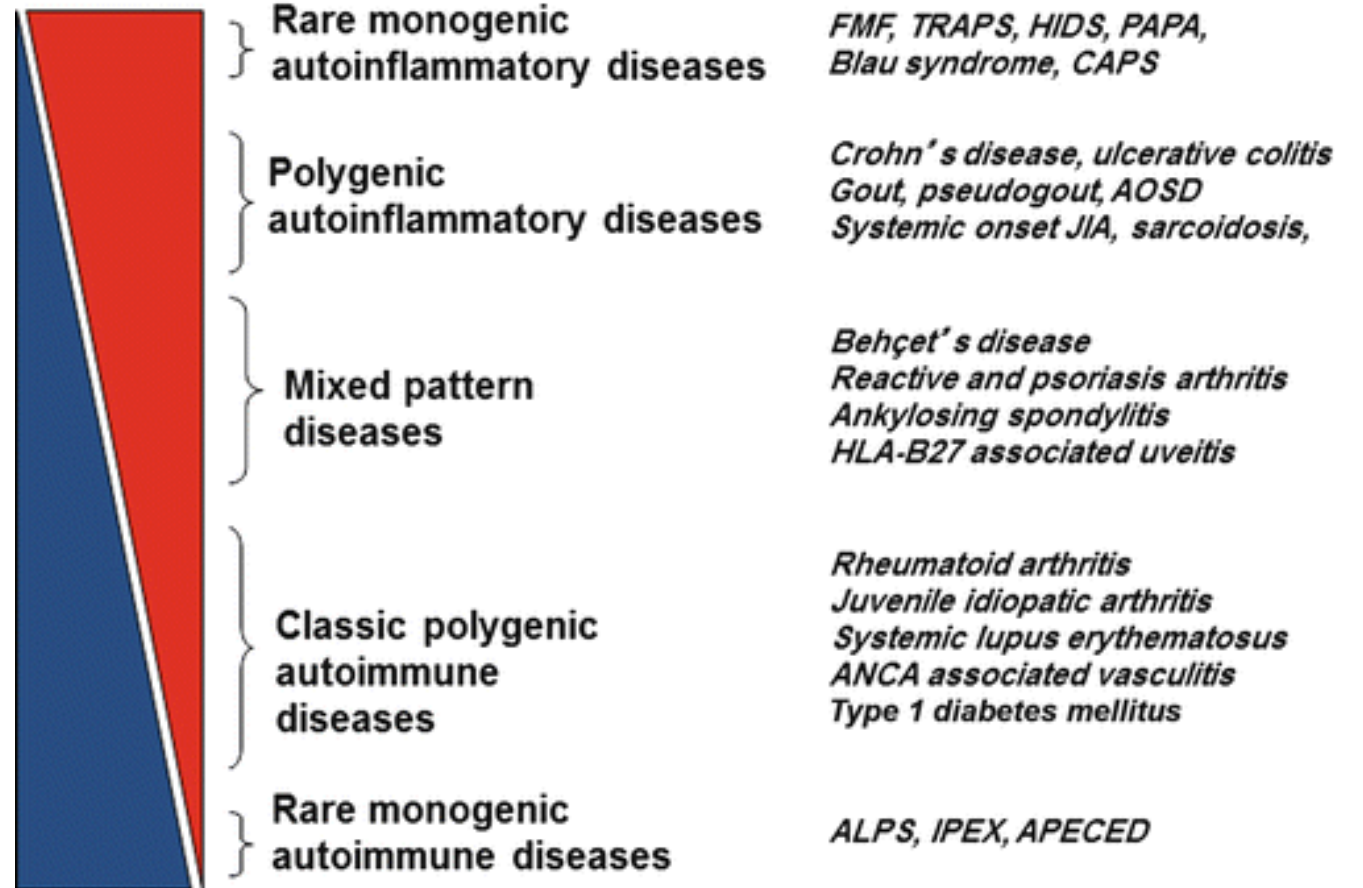
■ Disorders of complement activation

■ TNF receptor-associated periodic syndrome 11 (TRAPS11) - TNF receptor superfamily member 11A

■ Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory and somatic (VEXAS)

Slimību grupas

Autoinflammatory (innate immune system)



Autoimmune (adaptive immune system)

Stefan Berg MD, PhD, Per Wekell MD, PhD, Anders Fasth MD, PhD, Philip N. Hawkins MBBS, PhD, FMedSci & Helen Lachmann MA, MB, BChir, MD, FRCP, FRCPath. Autoinflammatory disorders. 2016. Primary Immunodeficiency diseases, pp393-435

Autoiekaisīgo slimību dinamika....

- Autoiekaisīgas slimības ir samērā jauna slimību grupa.
- Pirms 25 gadiem (1997.g.) tika konstatēta pirmā mutācija (MEFV) pacientiem ar ģimenes vidusjūras drudzi.
- Termins «autoiekaisīga slimība» parādījies 1999. gadā.
- Līdz mūsdienām ir konstatētas vairāk kā 30 mutācijas saistītas ar autoiekaisīgām slimībām.
- Lielākā daļa slimību ir multifaktoriālas, poliģenētiskas jeb NAV vienas konkrētas mutācijas, lai to pierādītu.
- Šobrīd ir vairāki desmiti autoiekaisīgu slimību un to skaits ar katru gadu pieaug, tiek atklātas jaunas mutācijas, patogēnēzes mehānismi.

JAUNAS SLIMĪBAS

- ❖ *Constitutively active Lyn kinase causes a cutaneous small vessel vasculitis and liver fibrosis syndrome (Adriana A deJesus et al. 2023)*
- ❖ *NDAS: NEMO deleted exon 5 autoinflammatory syndrome*
- ❖ *Human autoinflammatory disease reveals ELF4 as a transcriptional regulator of inflammation*
- ❖ *ALPK1 gain of function autoinflammation: ROSAH*
- ❖ *Novel Hiper IGE Phenotype (a chromosomal duplication encompassing IL-33)*
- ❖ *DOCK11 deficiency in patients with X linked actinopathy and autoimmunity*
- ❖ *Immunodeficiency, autoimmunity and increased risk of B cell malignancy in humans with TRAF3 mutations*
- ❖ *DPP9 deficiency: an inflammasomopathy which can be rescued by lowering NLRP1/IL1 signaling*
- ❖ *Low ration somatic NLRC4 mutation causes lateonset autoinflammatory disease*

Autoiekaisīgas slimības Latvijā

Ģimenes Vidusjūras Drudzis	5 (2 pieaugušie + 1 bērns + 2 novērojušies pie dr. Prokofjevas: armēņu ģimene ar vienu mutāciju MEFV (M694V un V726))
PFAPA	~3? Vairāk?
TRAPS	1
DADA2	1
sJIA jeb Stilla slimība	10 gadu laikā ~30, no tiem 8 ar MAS
Nediferencēti	BKUS- 2 pacienti, saņēmuši anakinru, PSKUS tiek novēroti vismaz 5 pacienti
Hronisks rekurents multifokāls osteomielīts	Pēdējos 10 gados diagnosticēti ~6

Kad aizdomāties par autoiekaisīgu slimību?

- Rekurents vai persistējošs iekaisums, kuru nevar izskaidrot ar citu iemeslu (visbiežāk infekcijām vai onkoloģiskām slimībām).
- Visbiežākie simptomi: drudzis, izsitumi, serozīts, artrīts, meningīts un uveīts.
- Pastāvīga limfadenopātija vai splenomegālija.
- Rekurentas drudža epizodes.
- Var skart praktiski jebkuru orgānu sistēmu...

Kā atšķirt periodisko drudzi no recidivējošām infekcijām?

Rekurenta drudža iemesls visbiežāk ir virālas un bakteriālas infekcijas!!

Nedrīkst aizmirst par malignitātes izslēgšanu!

Periodiskais drudzis:

- Visbiežāk attīstās neonatālā periodā vai zīdaiņa/pirmskolas vecumā.
- Daļa atkārtojas ar specifisku regularitāti, ilgst konkrētu laiku.
- Epizodes ir samērā identiskas ar konkrētiem simptomiem – sāpes vēderā, krūtīs, locītavās, izsitumi.
- Nav augšējo elpceļu infekciju pazīmes (iesnas, klepus, konjunktivīts), vienlaicīgi ar infekcijas slimību pazīmēm neslimo ģimenes locekļi.
- Mikrobioloģiskā izmeklēšana atkārtoti ir negatīva.
- Antibakteriālajai terapijai nav efekta.
- Epizodes laikā parasti ir ievērojami paaugstināti iekaisuma rādītāji (CRO, EGĀ), reizēm tie saglabājas paaugstināti ar starp akūtajām epizodēm.
- Daļā gadījumu bērni ir slimi arī starp epizodēm (psihomotorās attīstības aizture, hroniski izsitumi, dzirdes zudums, sejas stigmas u.c.) .

- Tiek uzskatīta par visbiežāko autoiekaisīgo slimību ārpus Vidusjūras reģiona.
- Incidence Ziemeļeiropā ap 2.3-2.6 uz 10 000 bērnu līdz 5 gadu vecumam.
- Latvijā pie bērnu reimatologa vērsušies vien pāris gadījumi.
- Visticamāk saņem nevajadzīgus, atkārtotus antibakteriālās terapijas kursus, nevajadzīgas tonsilektomijas.

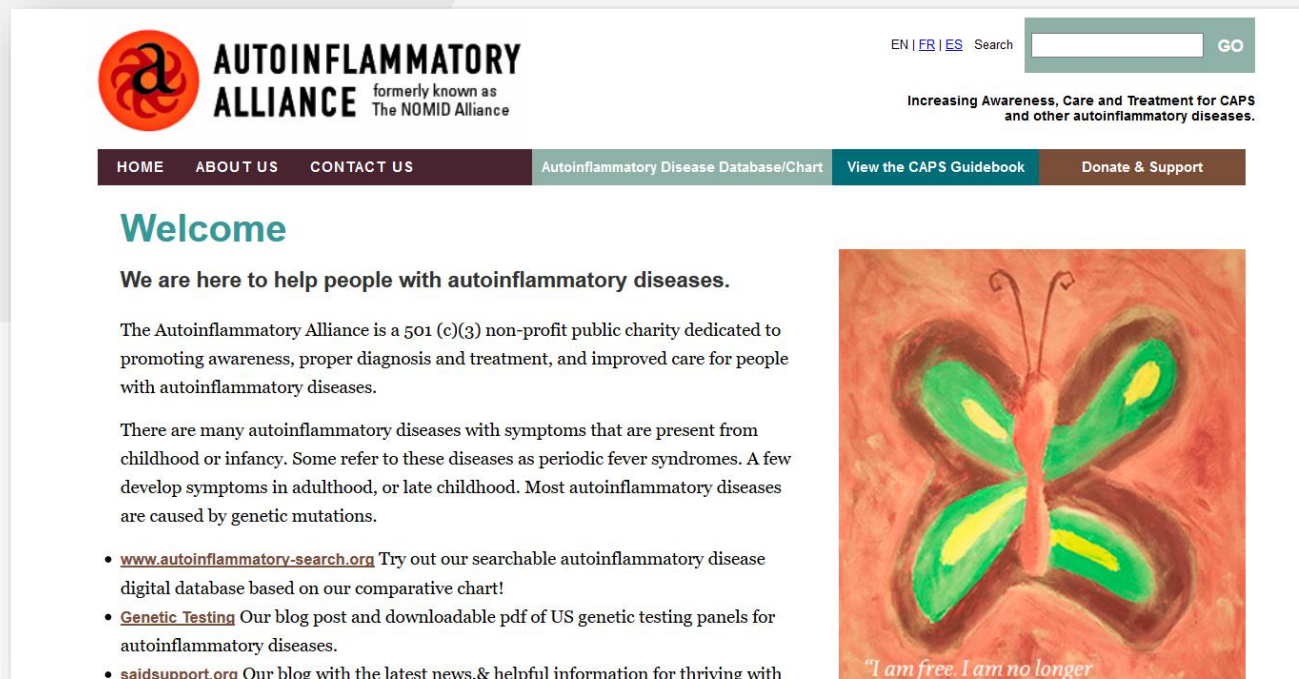
PFAPA – periodiskais drudzis, aftozs stomatīts, faringīts, adenīts

Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. Pediatr Rheumatol Online J. 2022;20(1):82. Published 2022 Sep 15. doi:10.1186/s12969-022-00737-z

Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. Acta Paediatr. 2013;102(2):187-192. doi:10.1111/apa.12069

Ko darīt gadījumā, ja ir aizdomas par autoiekaisīgu slimību?

- Sūtīt pie attiecīgā speciālista – reimatologa, imunologa (atkarībā no sūdzībām pie cita speciālista).
- Ja aizdomas par konkrētu monogēnu autoiekaisīgu slimību, jāsūta arī uz ģenētisko izmeklēšanu.



The screenshot shows the homepage of the Autoinflammatory Alliance. At the top left is the logo, a red circle with a white 'a' inside, followed by the text 'AUTOINFLAMMATORY ALLIANCE' and 'formerly known as The NOMID Alliance'. To the right is a search bar with 'EN | FR | ES' and a 'GO' button. Below the search bar is the tagline: 'Increasing Awareness, Care and Treatment for CAPS and other autoinflammatory diseases.' A navigation menu contains links for 'HOME', 'ABOUT US', 'CONTACT US', 'Autoinflammatory Disease Database/Chart', 'View the CAPS Guidebook', and 'Donate & Support'. The main content area starts with a 'Welcome' heading, followed by the text: 'We are here to help people with autoinflammatory diseases.' Below this is a paragraph about the organization's mission as a 501(c)(3) non-profit. Another paragraph explains that many diseases have symptoms from childhood or infancy, some as periodic fever syndromes, and that most are caused by genetic mutations. A bulleted list provides links to a searchable database, genetic testing information, and a blog. On the right side, there is a painting of a butterfly with green and yellow wings on a reddish background, with the text 'I am free. I am no longer' at the bottom.

AUTOINFLAMMATORY ALLIANCE formerly known as The NOMID Alliance

EN | FR | ES Search GO

Increasing Awareness, Care and Treatment for CAPS and other autoinflammatory diseases.

HOME ABOUT US CONTACT US Autoinflammatory Disease Database/Chart View the CAPS Guidebook Donate & Support

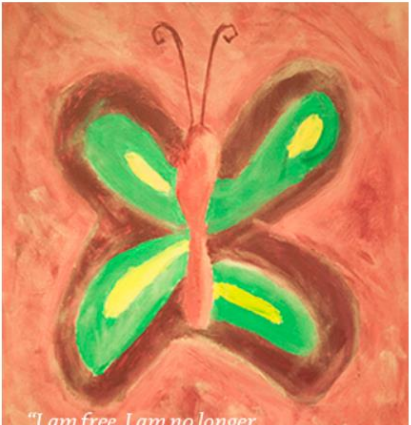
Welcome

We are here to help people with autoinflammatory diseases.

The Autoinflammatory Alliance is a 501 (c)(3) non-profit public charity dedicated to promoting awareness, proper diagnosis and treatment, and improved care for people with autoinflammatory diseases.

There are many autoinflammatory diseases with symptoms that are present from childhood or infancy. Some refer to these diseases as periodic fever syndromes. A few develop symptoms in adulthood, or late childhood. Most autoinflammatory diseases are caused by genetic mutations.

- www.autoinflammatory-search.org Try out our searchable autoinflammatory disease digital database based on our comparative chart!
- [Genetic Testing](#) Our blog post and downloadable pdf of US genetic testing panels for autoinflammatory diseases.
- saidsupport.org Our blog with the latest news & helpful information for thriving with



"I am free. I am no longer"

Diagnostikas iespējas Latvijā un pasaulē

Latvijā

- Ģenētiskā izmeklēšana – var noteikt konkrēta gēna mutāciju (piem., MEFV), var veikt ģenētisko paneli uz imūndeficītiem un autoiekaisīgām slimībām, pieejama eksoma sekvenēšana konkrētas mutācijas noteikšanai.
- Metabolā izmeklēšana- var noteikt mevolunāta skābi urīnā (svarīgi HIDS gadījumā).
- Imunoloģiskā izmeklēšana– IgD, Il-6.

Pasaulē (papildus iepriekš minētajām)

- Ģenētiskā izmeklēšana - visa eksoma sekvenēšana, visa genoma sekvenēšana.
- Imunoloģiskā izmeklēšana – plaša spektra citokīnu (t.sk. hemokīnu) izmeklēšana, *IFN signature*, inflammasomu *signaling pathways* u.c.

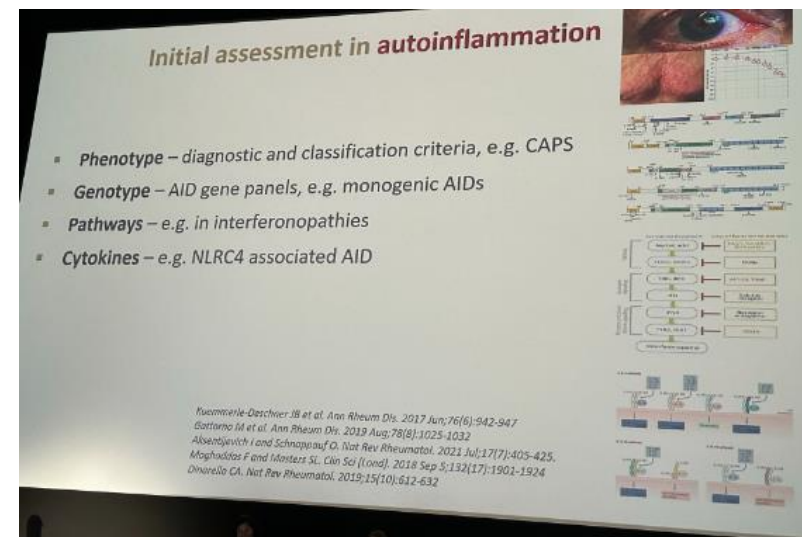
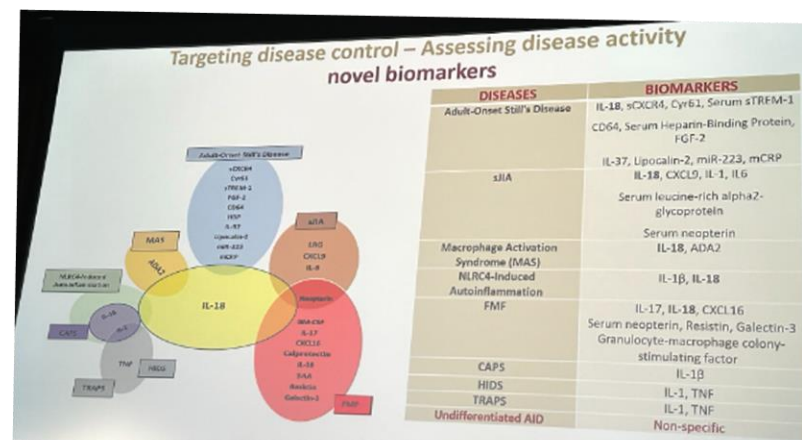


Foto no konferences ISSAID 2023

Jaunas slimību klasifikācijas metodes reimatoloģijā

*«An alternative approach is to design trials based on **molecular taxonomy**, rather than clinical features or traditional classification criteria. This would open recruitment to patients who do not fulfil existing classification criteria but have a shared molecular disease profile»*

John A. Reynolds, Ian N. Bruce, 2020

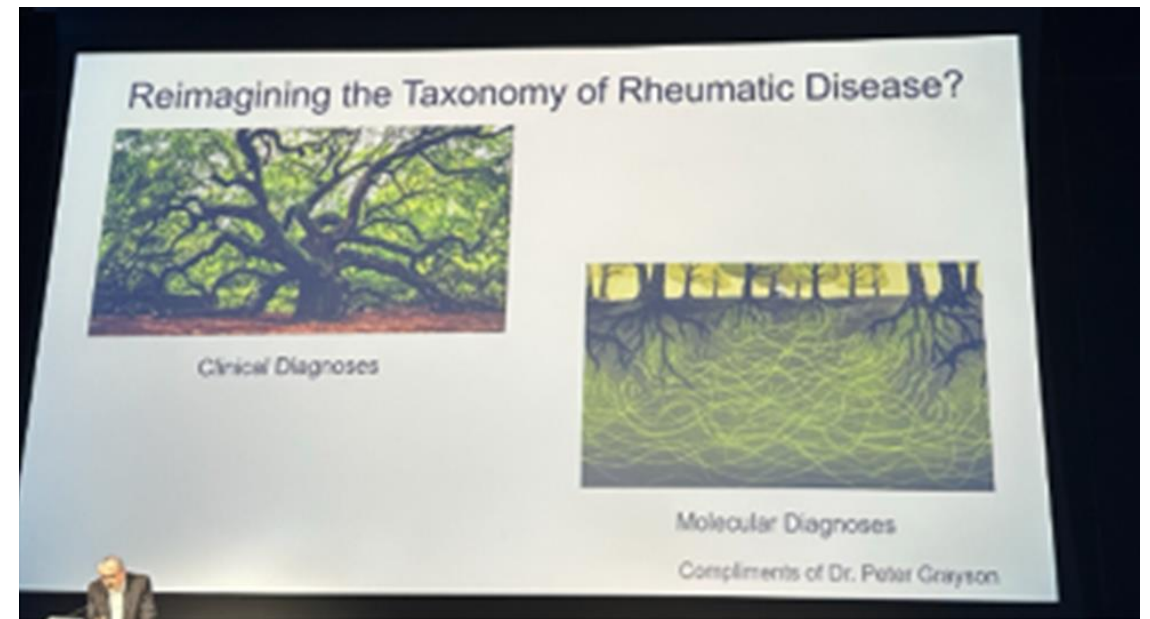


Foto no konferences ISSAID 2023

Ārstēšanas iespējas šobrīd un perspektīvas nākotnē

Latvijā pieejams:

- kolhicīns;
- bioloģiskā terapija: Il-1 inhibitori (anakinra) , TNF inhibitori (adalilumabs, etanercepts, golilumabs), JAKi (tofacitinibs, upadacitinibs);
- smagos gadījumos kaulu smadzeņu transplantācija (Lietuvā).

Perspektīvas nākotnē:

- plašāka bioloģiskā terapija (Il-18, Il-1 biosimilāri), IFN gamma antivielas (emapalumabs);
- bioloģiskās terapijas kombināciju pielietošana;
- gēnu terapija;
- inflammasomu komponenti u.c.

Mūsu perspektīva nākotnē

- Izglītēt dažādu jomu ārstus atpazīt autoiekaisīgas slimības.
- Konkrētu speciālistu apmācība autoiekaisīgu slimību menedžēšanā (reimatologi, imunologi, ģenētiķi), gan bērnu gan pieaugušo speciālisti.
- Uzlabot autoiekaisīgu slimību diagnostikas iespējas.
- Uzlabot autoiekaisīgu slimību ārstēšanas iespējas.
- Uzlabot starpvalstu sadarbību (ar centriem, kas specializējas tieši autoiekaisīgās slimībās).

Paldies!



