

OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLARDA ARTRİT

9. BÖLÜM

Şengül AKSAKAL¹

Giriş

Otoinflamatuvar hastalıklar, doğal (innate) immün sistemin aşırı cevap vermesinden kaynaklanan, ataklar halinde seyreden, ateş ve birçok organda inflamasyona yol açan bir hastalık grubudur. İlk olarak McDermott tarafından 1999 yılında Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) tanımlanması sonrası, otoinflamatuvar hastalıklar hakkında farkındalık başladı. Daha sonra doğal bağışıklık sistemin daha iyi tanınması, genetik bilim dalının ilerlemesi, daha fazla vaka bildirilmesi ile son 20 yılda bu grup hastalıklarda ilerleme kaydedildi. Tedavide ise doğal immün sistemi hedef alan moleküller üretilerek yol alındı. Bu hastalık grubunun patogenezinde, otoinflamasyon ağırlıkta olup, otoimmün karakterle birlikte olabilir. Ancak doğal immün sistem disregülasyonu nedeniyle geliştiğinden otoimmünitesi olan hastalarda laboratuvar olarak otoantikör yada antijen spesifik T hücre varlığı saptanmaz (1). Şekil-1'de patogenezi ve hastalıklar şematize edilmiştir (2). Bazen otoimmünite progresif seyredebilir. Otoimmünite kliniği olan hastalar B hücre ve T hücre fonksiyonlarını hedef alan biyolojik tedavilerden fayda görür.

Bu makalede otoinflamatuvar hastalıkların patogenezi ve sınıflamasından bahsettikten sonra artrit ile seyreden hastalıklara daha fazla yer verilecektir.

Otoinflamasyonun Mekanizması

Doğal bağışıklık sistemi, inflamasyona ilk ve hızlı cevap veren sistemdir. Bu cevap antijene spesifik değildir. Doğal sistemin aktivasyonu başladığında salınan ilk sitokinler; İnterlökin-1(IL-1), IL-8, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) ve tip 1 interferonlar (IFN α/β)'dir. İlk immünolojik savunmayı başlatırlar. Bu savunmadaki patolojik aşırı cevap, otoinflamasyona ve organ hasarına neden olur. Otoimmünite ile karıştırılan otoinflamasyonda, doğal bağışıklık sistem hücre ve sitokinleri rol alırken, otoimmünitede özellikle B hücreleri başta olmak üzere edinsel immün sistem hücre ve sitokinleri aktiftir. Bu nedenle otoimmünitede hastalığa özgü otoantikör pozitifliği saptanır. Klinik olarak da farklılıklar içermekle birlikte, her iki patolojinin beraber görüldüğü, patogenezin iç içe geçtiği durumlar da vardır. Doğal immün sistem alanındaki çalışmalar arttıkça otoinflamatuvar hastalıklar anlaşılmalı, otoimmün hastalıkların bazıları ve sınıflandırılmayan hastalıkların otoinflamatuvar hastalıklar grubunda olduğu anlaşılmalıdır (3).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, sengul.aksakal @ saglik.gov.tr

Kitabın Behçet artriti bölümünde ayrıca yer verileceği için burada anlatılmamıştır.

2- Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJIA), Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD)

SJIA ve AOSD aynı kliniğin farklı yaş gruplarında görülmesi ile ayrılır. Poliartiküler artrit, ateş, kaybolan makülopapüller döküntüler, serozit ve hepatosplenomegali tipik bulgularıdır. Patogenezinde IL-1, IL-6, IL-18, nötrofil ve monosit makrofajların rol aldığı bir disregülasyon olduğu düşünülmektedir (69). Kitabın farklı bir bölümünde bu hastalık yer verileceğinden, burada detaylı bahsedilmemiştir.

3- Schnitzler Sendromu

Schnitzler sendromu nadir görülen sporadik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Erişkin yaşlarda görülür. Atak halinde ateş, artrit, lenfadenopati ve immünglobulin M (IgM) gamopatisi klinik bulgularıdır. Kronik ve rekürren kaşıntılı olmayan ürtiker benzeri cilt lezyonları olabilir. Biyopside nötrofil infiltrasyonu mevcuttur. Hastaların %80'inde kas iskelet sistem şikayeti olur. Özellikle pelvik bölge ve tibiada ağrı yapar. Artrit yaygın olmakla birlikte bildirilen vakalar vardır. Hipersosnoz ağrılarının nedenidir. Görüntülemeye kortikal kalınlaşma ve medüller genişleme olarak yansır. CAPS'a klinik olarak benzer. Etiyolojik patogenezini henüz bilinmiyor, ancak birkaç çalışmada p.V198 M variantının NLRP3 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada NLRP3 mutasyonlarının hastalığın patogenezini ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (82). Mutasyon sonucu artmış IL-1 sekresyonu ve doğal bağışıklık sistemin disregülasyonuna bağlı klinik gelişir. Tedavisinde NSAİİ, sistemik steroid ve immünsüpresanlar kullanılır. IL-1 blokleri ile klinik cevap alınan vakalar bildirilmiştir (83, 84).

SONUÇ

Otoinflamatuvar hastalıklar son yıllarda patogenezini daha iyi anlaşılmış, doğal immün sistemdeki patolojilerden kaynaklı bir grup hastalıktır. Mutasyon bölgesine göre monogenetik ve multifaktöriyel otoinflamatuvar hastalıklar olarak sınıflanır. FMF, monogenetik hastalıklar içinde en sık gözükendir. Bir çoğunda ortak klinik bulgular oral aft, artrit, papülopüstüler cilt lezyonları, paterji test pozitifliği, üveit, meningoensefalit, genital ülser, epididimoorsit, lenfadenopati, amiloidozdur. Hastalıklara spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Bir çoğunda tanı klinik, laboratuvar bulguları ve genetik analizler ile konur. IL-1 β yüksek saptanan ortak sitokindir. Tedavide bu nedenle IL-1 inhibitörleri ön plana çıkmıştır. İleride patogenez ile ilişkili genetik çalışmaların artması ile yeni tedavi seçenekleride oluşacaktır.

KAYNAKÇA

1. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. American journal of clinical dermatology. 2019;20(4):539-64.
2. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. J Clin Pathol. 2017;70(1):1-8.
3. Sidiropoulos PI, Goulielmos G, Voloudakis GK, et al. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1382-9.
4. Deuteraiou K, Kitis G, Garyfallos A, et al. Novel insights into the role of inflammasomes in autoimmune and metabolic rheumatic diseases. Rheumatol Int. 2018;38(8):1345-54.
5. Das M, Kaveri SV, Bayry J. Cross-presentation of antigens by dendritic cells: role of autophagy. Oncotarget. 2015;6(30):28527-8.
6. Schmid D, Munz C. Immune surveillance of intracellular pathogens via autophagy. Cell Death Differ. 2005;12 Suppl 2:1519-27.
7. Fulda S. Targeting apoptosis for anticancer therapy. Semin Cancer Biol. 2015;31:84-8.
8. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(8):633-52.
9. Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, et al. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic mela-

- noma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(2):734-9.
10. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223-44.
 11. Budenholzer L, Cheng CL, Li Y, et al. Proteasome Structure and Assembly. *J Mol Biol*. 2017;429(22):3500-24.
 12. Yamazaki-Nakashimada MA, Santos-Chavez EE, de Jesus AA, et al. Systemic Autoimmunity in a Patient With CANDLE Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):75-6.
 13. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473-83.
 14. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):489-96.
 15. Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997;90(10):643-7.
 16. Uthman I. The arthritis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2278; author reply
 17. Horovitz Y, Tanous O, Khayat M, et al. Diagnosis of familial Mediterranean fever following the initial presentation of monoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(3):755-60.
 18. Brannan SR, Jerrard DA. Synovial fluid analysis. *J Emerg Med*. 2006;30(3):331-9.
 19. Zegzulkova K, Forejtova S. Differential diagnosis of monoarthritis. *Casopis lekaru ceskych*. 155(6):299-304.
 20. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53.
 21. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997;24(2):323-7.
 22. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):741-5.
 23. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology, predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2083-7.
 24. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982-7.
 25. Dusunsel R, Dursun I, Gunduz Z, et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int*. 2008;50(2):208-12.
 26. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002.
 27. Park YH, Wood G, Kastner DL, et al. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016;17(8):914-21.
 28. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016;10:75-80.
 29. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-91.
 30. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017;44(1):102-9.
 31. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):533-41.
 32. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):684-90.
 33. Ozcakar ZB, Yuksel S, Ekim M, et al. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1267-71.
 34. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(7):358-62.
 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(3):301-5.
 36. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803-8.
 37. Lee GS, Subramanian N, Kim AI, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*. 2012;492(7427):123-7.
 38. Ito S, Hara Y, Kubota T. CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant

- NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R52.
39. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465-74.
 40. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):123-31.
 41. Williams R, Hawkins P, Lane T. Recognising and understanding cryopyrin-associated periodic syndrome in adults. *Br J Nurs*. 2019;28(18):1180-6.
 42. Tran TA. Muckle-Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:123-9.
 43. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-44.
 44. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R33.
 45. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010;157(2):310-5 e1.
 46. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Long-term efficacy and safety profile of riloncept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012;34(10):2091-103.
 47. Akula MK, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol*. 2016;17(8):922-9.
 48. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al. An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(4):429-36.
 49. 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(2):175-7.
 50. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(4):260-6.
 51. Di Rocco M, Caruso U, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency in a child with periodic fever and without hyperimmunoglobulinemia D. *Journal of inherited metabolic disease*. 2001;24(3):411-2.
 52. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-85.
 53. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):301-10.
 54. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(12):2160-7.
 55. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160-7.
 56. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-20.
 57. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):173-8.
 58. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1151-5.
 59. 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(8):961-9.
 60. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2022-7.
 61. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, et al. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1199-201.
 62. Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, et al. Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):209-15.

63. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al. A novel Pypin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pypin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2085-94.
64. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pypin activation. *Sci Transl Med*. 2016;8(332):332ra45.
65. Wouters CH, Maes A, Foley KP, et al. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:33.
66. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, et al. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):169-73.
67. Milman N, Andersen CB, Hansen A, et al. Favourable effect of TNF-alpha inhibitor (infliximab) on Blau syndrome in monozygotic twins with a de novo CARD15 mutation. *APMIS*. 2006;114(12):912-9.
68. Rose CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(6):1008-16.
69. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426-37.
70. Tortola L, Rosenwald E, Abel B, et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3965-76.
71. Figueras-Nart I, Mascaro JM, Jr., et al. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2448.
72. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):895-907.
73. Montealegre G RA, Brogan P, Berkun Y, et al. Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperatures (CANDLE). *Pediatric Rheumatology Online J*: O31-O; 2015.
74. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(6):507-18.
75. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52.
76. Fremont ML, Rodero MP, Jeremiah N, et al. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1752-5.
77. Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Diseases (AiKDs): Expansion of Disorders to Be Included. *Front Immunol*. 2020;11:280.
78. Colina M, Govoni M, Orzincolo C, et al. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):813-21.
79. Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1416-8.
80. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):618-25.
81. Gul A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-8.
82. Loock J, Lamprecht P, Timmann C, et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):500-2.
83. Peterlana D, Puccetti A, Tinazzi E, et al. Schnitzler's syndrome treated successfully with intravenous pulse cyclophosphamide. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):328-30.
84. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8.