

Autoinflammatoriske periodiske febersyndromer

LEDER

Trine Hyrup Mogensen

Ugeskr Læger
2018;180:V69816

Autoinflammatoriske periodiske febersyndromer betegner en gruppe af sygdomme, som er karakteriserede ved systemisk inflammation, der manifesterer sig i form af gentagne episoder af feber og »steril inflammation« uden tilstedeværelse af infektion. Klinisk er der tale om et meget heterogent sygdomsbillede, hvori der ofte indgår manifestationer fra led, hud og andre organer. Begrebet »autoinflammation« blev foreslået i 1999 til at definere en gruppe af monogent arvelige sygdomme med abnorm aktivering af innat immunitet [1]. Fokuseringen på, at autoinflammatoriske febersyndromer skyldes abnormiteter i innat immunitet, er central og adskiller denne gruppe sygdomme fra autoimmune sygdomme, idet sidstnævnte er karakteriserede ved abnorm adaptiv immunitet, hvori der indgår dannelse af autoantistoffer og autoantigenspecifikke T- og B-celler.

Opdagelsen af sammenhængen mellem sygdommen familiær middelhavsfeber og mutationer i *MEFV* blev indledningen til udforskningen af de autoinflammatoriske sygdommes kliniske præsentation og patofysiologi, idet genvarianter i *MEFV* er årsag til abnorm aktivering af pyrin-inflammasomet. Dette komplekse samspil er beskrevet i artiklen af *Helweg-Larsen et al* i dette nummer af Ugeskrift for Læger [2]. Takket være nye teknologier, såsom helgenomsekventering, kombineret med øget viden om det innate immunsystem og de intracellulære signalveje, som indgår i organismens respons på mikroorganismer, har man gennem de seneste år opnået en markant bedre forståelse af de underliggende mekanismer ved autoinflammatoriske sygdomme. Overordnet er den centrale fælleskomponent excessiv interleukin (IL)-1-syntese, og de tilhørende gendefekter er derfor lokaliserede i forskellige molekyler i det såkaldte inflammasom, som er essentielt i dannelse af biologisk aktivt IL-1, kroppens feberhormon [3].

Baseret på de seneste års forskning er det imidlertid blevet klart, at også andre biologiske signalveje og processer kan være dysregulerede ved autoinflammatoriske febersyndromer, og dette har medført en markant ekspansion af sygdomsbilledet. Dette inkluderer abnormiteter i tumornekrosefaktor (TNF)- α og IL-6-syntese og -signalering. Endelig er der inden for de seneste år beskrevet en ny gruppe sygdomme, som bliver betegnet »interferonopati« og er karakteriserede ved en specifik »interferon (IFN)-signatur« i blodet, hvilket skyldes abnorm genkendelse og signalering i respons på mikroorganismers DNA eller RNA. Dette medfører patologisk

forøget produktion af type I-IFN (IFN α/β , bedst beskrevet i tilstande som Aicardi-Goutieres syndrom, hvor der ses alvorlige sygdomsmanifestationer fra hud, led og centralnervesystem [4].

Den øgede indsigt i de specifikke molekyler og signalveje, der er påvirkede ved disse sygdomme, har muliggjort udvikling af en ny klasse af mere specifik medicin, som ofte har en markant effekt på systemisk inflammation. Det bedste eksempel er IL-1-blokade med enten IL-1-receptorblokkeren anakinra eller anti-IL-1-molekylet canakinumab, som er udviklet og markedsført på basis af præcis viden om den centrale rolle af IL-1 i sygdomsopatogenesisen. Et nyere eksempel er introduktion og afprøvning af janusaktiveret kinase (JAK)-inhibitorer, der hæmmer IFN-responset nedstrøms for aktivering af IFN-receptoren – her er der kun gået ganske få år fra beskrivelsen af interferonopatiene som en sygdomsentitet til udvikling og brug af JAK-inhibitorer til disse sygdomme i klinikken [5].

Mange spørgsmål resterer, men det er håbet, at udforskningen af autoinflammatoriske febersyndromer og den bagvedliggende genetik, immunologi og cellebiologi vil fortsætte med at give værdifuld indsigt – ikke bare i disse sjældne tilstande – men i en hel række andre store inflammatoriske sygdomme. Viden om patogenesisen på molekylært niveau vil utvivlsomt også i fremtiden muliggøre udvikling af specifik målrettet medicin til modulering af den abnorme systemiske inflammation, som karakteriserer disse tilstande. Inden for klinisk medicin vil et nært samarbejde mellem på den ene side infektionsmedicinere, reumatologer samt pædiatere og på den anden side kliniske immunologer og genetikere også i fremtiden være påkrævet for at opnå en optimal diagnostik, forebyggelse og behandling af den hastigt ekspanderende gruppe af autoinflammatoriske febersyndromer.

LITTERATUR

1. McDermott MF, Aksentjevich 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; 97:133-44.
2. Helweg-Larsen J, Hansen ABE, Mortensen SB et al. Periodiske febersyndromer. *Ugeskr Læger* 2018;180:V11170820.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentjevich I et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017;18:832-42.
4. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian interferonopathies: comparison of CANDL, SAVI with AGS, and monogenic lupus. *J Mol Med* 2016;94:1111-27.
5. Jamilloux Y, Belot A, Magnotti F et al. Geoepidemiology and immunologic features of autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:454-79.

KORRESPONDANCE:

Trine Hyrup Mogensen, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital samt Institut for Biomedicin og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet. E-mail: trinnmoge@rm.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk