

М. Гатторно

Институт Г. Гаслини, Генуя, Италия

Криопирин-ассоциированный периодический синдром

Контактная информация:

Marco Gattorno, MD, 2nd Division of Pediatrics EULAR Centre of Excellence in Rheumatology 2008-13 «G. Gaslini» Scientific Institute

Адрес: Largo G. Gaslini 5, 16147, Genoa, Italy, тел.: +39-010-5636386

Статья поступила: 14.01.2013 г., принята к печати: 01.02.2013 г.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) представляют собой различные клинические варианты течения заболевания со степенью выраженности клинической картины от легкой до тяжелой (FCAS, MWS, NOMID/CINCA). Они обусловлены мутациями гена NLRP3, кодирующего криопирин. Мутации в гене криопирин у человека приводят к чрезмерной и более быстрой выработке интерлейкина 1β. Ключевая роль криопирин в массивной секреции активной формы интерлейкина 1β навела на мысль о применении терапии, направленной против этого цитокина.

Ключевые слова: криопирин-ассоциированные периодические синдромы, мутация гена NLRP3, интерлейкин 1β.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 57–62)

ВВЕДЕНИЕ

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS, MIM 120100), синдром Макла–Уэльса (MWS; MIM 191900) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA, или младенческое мультисистемное воспалительное заболевание, NOMID; MIM 607115) представляют собой клинические варианты заболевания, обусловленные мутациями гена NLRP3, кодирующего криопирин [1–4]. Они объединены термином «криопирин-ассоциированные периодические синдромы» (CAPS). Эти нарушения включают ряд состояний с различной степенью выраженности — от легкой до тяжелой.

FCAS, также называемый семейная холодовая крапивница, семейная полиморфная холодовая сыпь и холодовая гиперчувствительность, был впервые описан в 1940 г. как редкое аутосомно-доминантное заболевание с перемежающимися эпизодами сыпи, лихорадки, болями в суставах, спровоцированными воздействием холода [3].

MWS был зарегистрирован в 1962 г. в британской семье с рецидивирующими с детства эпизодами сыпи

по типу крапивницы, лихорадки, озноба, недомогания и боли в конечностях и отсроченным развитием нейро-сенсорной тугоухости и амилоидоза [4].

В 1981 г. Prieur и Griscelli описали случаи трех не находящихся в родстве детей, у которых с рождения отмечался синдром, характеризующийся постоянной кожной сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией, тяжелыми нарушениями со стороны центральной нервной системы (умственная отсталость, нейросенсорная тугоухость и хронический асептический менингит), хронической артропатией, характерными чертами лица и дисморфическими признаками [5]. Они назвали это состояние хроническим младенческим неврологическим кожно-артикулярным синдромом (CINCA; MIM 607115), в то время как американские авторы назвали такую же группу симптомов младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (NOMID).

В 2001 г. был идентифицирован ген, ответственный за развитие этих двух заболеваний, — ген холодового аутовоспалительного синдрома 1 (*cold-induced autoinflammatory syndrome 1, CIAS1*); кодируемый им

M. Gattorno

UO Pediatria II — Reumatologia, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy

Cryopyrin associated periodic syndrome

Cryopyrin associated periodic syndrome (CAPS) can be represented by various clinical variants of disease course with different severity of clinical manifestations — from mild to severe (FCAS, MWS, NOMID/CINCA). They are caused by mutations of NLRP3 gene, encoding cryopyrin. Mutations of cryopyrin gene in humans lead to excessive and accelerated production of interleukin 1β. The key role of cryopyrin in massive secretion of active form of interleukin 1β suggested the possibility of treatment aimed against this cytokine.

Key words: cryopyrin associated periodic syndromes, NLRP3 gene mutation, interleukin 1β.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 57–62)

белок — криопирин [1]. Мутации этого гена, который сейчас называют *NLRP3* (NOD-подобный рецептор 3), обнаруживают у 60–70% пациентов с четким фенотипом CAPS. Интересно, что была установлена высокая распространенность соматического мозаицизма *NLRP3* у пациентов с CINCA, у которых отсутствовали первичные (germline) мутации того же гена [6].

ПАТОГЕНЕЗ

Криопирин — белок семейства NOD-подобных рецепторов (NLR). В присутствии ряда стимулирующих факторов криопирин образует олигомеры и связывается с адаптерным белком ASC (регуляторный белок, апоптоз-ассоциированный и содержащий CARD-домен). Эта связь непосредственно активирует 2 молекулы каспазы 1, которые, в свою очередь, превращают проинтерлейкин 1 β (про-ИЛ 1 β) в зрелую активную форму с молекулярной массой 17 кДа. Мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, который контролирует данный процесс, называется инфламасома (рис. 1) [7].

В отличие от большинства цитокинов у ИЛ 1 β отсутствует секреторный сигнальный пептид, и он выделяется моноцитами по неклассическому пути. Активированный криопирин индуцирует высвобождение активной формы ИЛ 1 β в 2 этапа. Сначала лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR), такие как липополисахарид, стимулируют экспрессию гена и синтез неактивного предшественника ИЛ 1 β — про-ИЛ 1 β) (см. рис. 1А). Вторым стимулом

является модуляция редокс-статуса (см. рис. 1Б) [8] или экзогенный аденозинтрифосфат (см. рис. 1В).

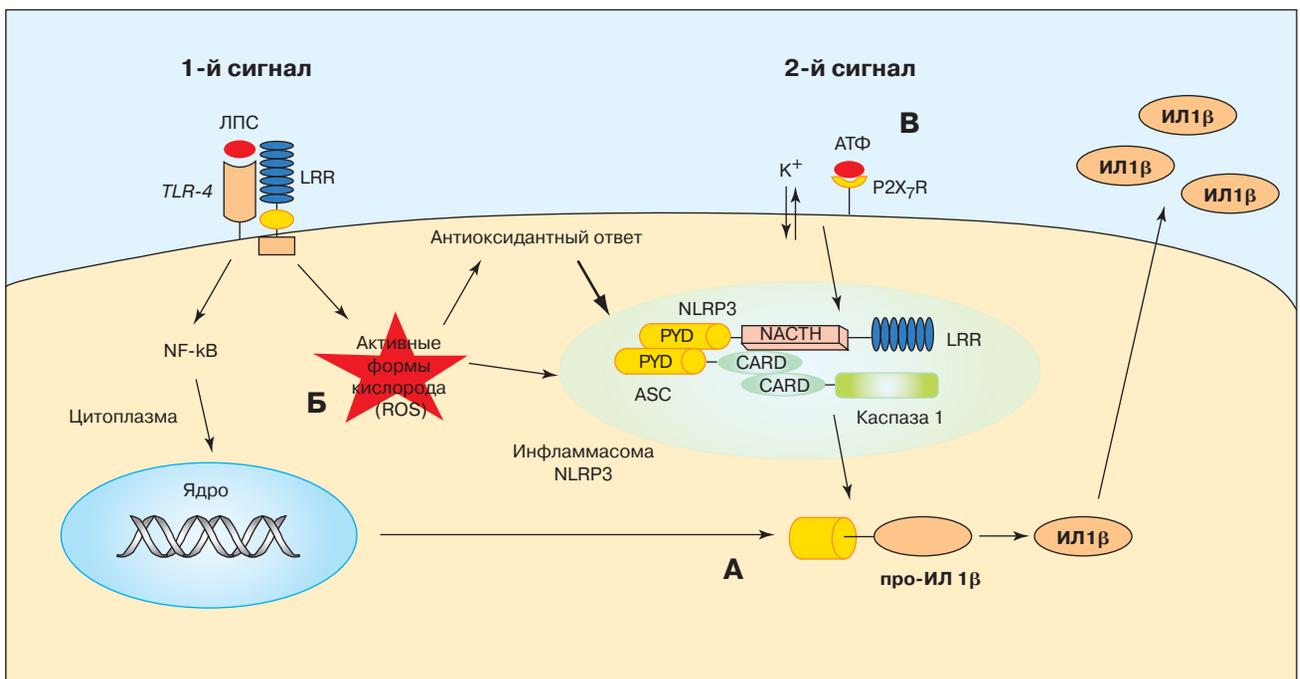
Мутации в гене криопирин у человека сопровождаются приобретением им новой функции, которая приводит к чрезмерной и более быстрой выработке ИЛ 1 β даже в отсутствии второго сигнала, такого как внеклеточный аденозинтрифосфат [7, 9]. Более быстрое производство и секреция ИЛ 1 β в моноцитах при CAPS связаны с избыточной активацией редокс-статуса при базовых условиях и вторичным, более быстрым, антиоксидантным ответом [10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

FCAS характеризуется уртикарной сыпью и краткими эпизодами лихорадки (обычно менее 24 ч), вызванными воздействием холода. Частыми симптомами также являются артралгия и конъюнктивит. Другие признаки, возникающие после воздействия холода, — обильное потоотделение, сонливость, головная боль, сильная жажда и тошнота [11].

Синдром Макла–Уэльса характеризуется рецидивирующими эпизодами крапивницы и лихорадки, которые могут развиваться в раннем детстве. Кожная сыпь также может сопровождаться конъюнктивитом, артралгией или артритом (рис. 2). Клинические симптомы обычно обусловлены не только воздействием холода. Концентрация белков острой фазы воспаления возрастает во время эпизодов лихорадки и может оставаться несколько повы-

Рис. 1. Роль криопирин (*NLRP3*) в активации инфламасомы и индукции секреции интерлейкина 1 β . Лиганды Toll-подобных рецепторов, такие как липополисахарид, являются первым сигналом к началу экспрессии гена и синтеза неактивного предшественника ИЛ 1 β — про-ИЛ 1 β (А). После стимуляции *NLRP3* образует олигомеры и становится доступным для связывания с адаптерным белком ASC (регуляторный белок, апоптоз-ассоциированный и содержащий CARD-домен). Эта связь непосредственно активирует 2 молекулы каспазы 1, которые в свою очередь превращают про-ИЛ 1 β в зрелую активную форму с молекулярной массой 17 кДа. Второй стимул, такой как модуляция редокс-статуса (Б) или экзогенный аденозинтрифосфат (В), существенно повышает протеолитическое созревание и секрецию ИЛ 1 β



Примечание. ЛПС — липополисахарид, АТФ — аденозинтрифосфат.

Рис. 2. Артрит и уртикарная сыпь у пациентов с синдромом Макла–Уэльса



шенной также во время бессимптомных интервалов. В ходе болезни могут развиваться нейросенсорная тугоухость и полиартрит. АА-амилоидоз является осложнением поздней стадии заболевания [4, 12].

CINCA представляет собой более тяжелый фенотип, связанный с мутациями гена *NLRP3*. В течение первых недель жизни может развиваться сыпь, подобная крапивнице (рис. 3). У многих индивидуумов, страдающих заболеванием, отмечают характерные черты лица с выступающими лобными буграми, седловидной деформацией носа и гипоплазией средней зоны лица, в результате чего они выглядят как братья и сестры.

Поражение костей — еще один характерный признак заболевания. Костная гипертрофия, вовлекающая преимущественно коленный сустав, надколенник и дистальные отделы рук и ног, является отличительной чертой этой формы болезни и обусловлена существенными нарушениями формирования и роста хряща [13]. Также может иметь место хронический полиартрит, иногда приводящий к эрозии костей. Кроме того, для CINCA типично вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы. Проявления включают хронический асептический менингит, повышенное внутричерепное давление, церебральную атрофию, вентрикуломегалию и хронический отек диска зрительного нерва, который может привести к его атрофии и потере зрения. Кроме того, сообщалось о случаях умственной отсталости и судорожных припадков. У большого числа пациентов регистрируют раннюю манифестацию нейросенсорной тугоухости. У больных отмечают стойкое повышение концентрации белков острой фазы воспаления, лейкоцитоз и наличие хронической анемии. Мультисистемное поражение, характерное для фенотипа CINCA, оказывает выраженное воздействие на качество жизни пациентов [14].

ЛЕЧЕНИЕ

Ключевая роль криопиринна в контроле активации каспазы 1 и массивной секреции активной формы ИЛ 1 β , наблюдаемых у людей с мутациями гена криопиринна,

Рис. 3. Уртикарная сыпь у младенцев с вариантом CINCA

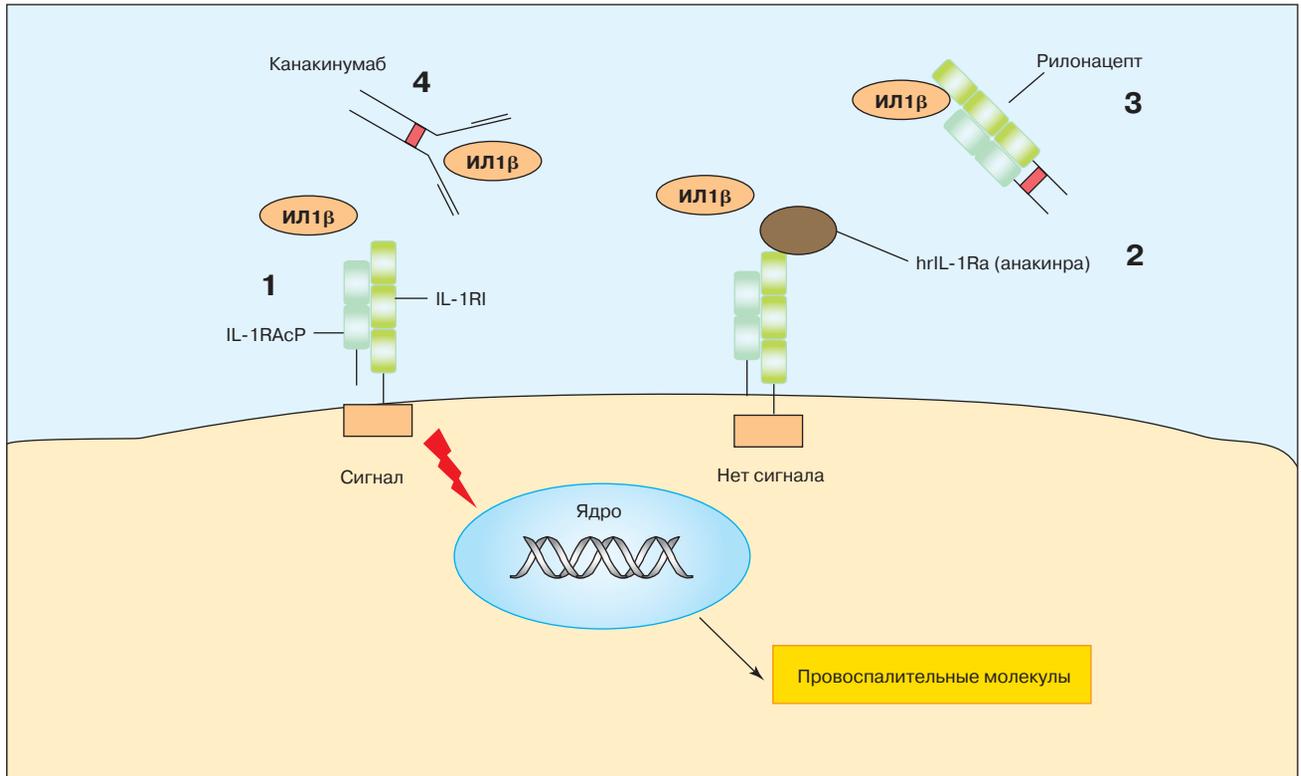


навели на мысль о том, что терапия, направленная против ИЛ 1, может оказаться эффективной. В первоначальных отдельных сообщениях о случаях лечения болезни был продемонстрирован существенный эффект рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ 1 анакинры в лечении сыпи и контроле клинических проявлений у пациентов с MWS [15], FCAS [16] и CINCA [9, 17, 18]. Начальная доза препарата составляла 1 мг/кг в сут подкожно. Вскоре после первой инъекции у всех наблюдаемых отмечали выраженное уменьшение уртикарной сыпи, степени тяжести артрита, головной боли и лихорадки с полным разрешением в течение 1 нед от начала терапии. Быстрое снижение концентрации белков острой фазы воспаления наблюдалось также в первые недели лечения с полной нормализацией показателей у большинства пациентов. Обоснование терапевтического применения антагониста рецептора ИЛ 1 представлено на рис. 4.

В двух недавно проведенных исследованиях была проанализирована долгосрочная эффективность и безопасность анакинры у детей с CAPS. Устойчивый эффект в отношении системного воспаления и неврологических проявлений был достигнут в исследовании, выполненном во Франции, в котором велось наблюдение за 10 пациентами с CINCA, получавшими анакинру в течение 26–42 мес [19]. У большинства из них эффективная доза препарата колебалась в пределах 1–3 мг/кг в сут, хотя некоторым больным было необходимо увеличение дозы до 10 мг/кг в сут для достижения полного контроля над воспалительными проявлениями. Остаточное воспаление центральной нервной системы и глухота у некоторых пациентов сохранялись, особенно если диагностика и терапия были отсрочены. Такая же долгосрочная эффективность, по данным Leroge и соавт., наблюдалась у 14 пациентов с MWS и CINCA, получавших анакинру [14]. Помимо устойчивого положительного действия на воспалительные проявления исследование также показало длительный положительный эффект препарата на качество жизни пациентов [14].

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступны новые блокаторы ИЛ 1 длительного действия.

Рис. 4. Различные терапевтические стратегии блокирования интерлейкина 1. 1). ИЛ 1 β связывается с рецептором ИЛ 1 I типа (IL 1R1) и адаптерным белком IL-1RAcP для передачи сигнала. 2). Человеческий рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ 1 (hrIL-1Ra, анакинра) конкурирует со свободным ИЛ 1 β за связывание IL 1R1, но не с адаптерным белком, тем самым препятствуя передаче сигнала. 3). Гибридный белок, включающий домены рецептора ИЛ 1 β (IL 1RI) и адаптерного белка (IL 1RAcP), присоединенных к молекуле иммуноглобулина G человека (рилонацепт), связывается с циркулирующим ИЛ 1 β , тем самым предотвращая связывание с IL-1R1. 4). Таким же механизмом действия обладает полностью гуманизованное моноклональное антитело к ИЛ 1 канакинумаб.



Так, рилонацепт является полностью человеческим димерным гибридным белком, в составе которого присутствует внеклеточный домен обоих компонентов рецептора ИЛ 1 (рецептор ИЛ 1 I типа и аксессуарный белок рецептора ИЛ 1) (см. рис. 4). Эффективность воздействия рилонацепта (160 мг/нед) на выраженность клинических симптомов CAPS была продемонстрирована в 2 последовательных плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных с участием 47 взрослых пациентов с FCAS или MWS [20]. Терапия обычно переносилась хорошо. Реакции в месте введения (у 1/3 пациентов) и слабовыраженные инфекции верхних дыхательных путей были наиболее частыми нежелательными явлениями.

Устойчивая эффективность и хорошая переносимость рилонацепта также была подтверждена в небольшом 2-летнем исследовании с участием 5 больных с FACS [21]. Рилонацепт недавно был одобрен для лечения FCAS или MWS у пациентов в возрасте старше 11 лет (только в США).

Еще один препарат, канакинумаб (Иларис), представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к ИЛ 1 β , которое селективно его бло-

кирует (см. рис. 4). В 48-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании с отменой препарата 35 человек получали его подкожно в дозе 150 мг (или 2 мг/кг) каждые 8 нед [22]. Большинство участников исследования были взрослыми и имели фенотип болезни MWS. Почти у всех (97%) пациентов был достигнут быстрый и полный контроль и над клиническими, и над лабораторными показателями болезни. После рандомизации у больных, которые продолжали получать канакинумаб, сохранялась ремиссия, в то время как у 81% пациентов, получавших плацебо, произошло обострение заболевания [22]. Эти положительные результаты были подтверждены в последующем 24-месячном исследовании фазы III [23]. Интересно, что в данном исследовании значительному числу наблюдаемых потребовалась модификация схемы лечения или посредством повышения дозы, или путем увеличения частоты введения (особенно пациентам детского возраста с тяжелым фенотипом CINCA, получавшим препарат в средней дозе 5 мг/кг) [23]. Канакинумаб был недавно одобрен для терапии всех фенотипов CAPS у пациентов в возрасте старше 4 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. 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): 301–305.
2. Neven B., Callebaut I., Prieur A.M., Feldmann J., Bodemer C., Lepore L. et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood.* 2004; 103 (7): 2809–2815.
3. Kile R.L., Rusk H.A. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA.* 1940; 114: 1067–1068.
4. Muckle T.J., Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q. J. Med.* 1962; 31: 235–248.
5. Prieur A.M., Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J. Pediatr.* 1981; 99 (1): 79–83.
6. Tanaka N., Izawa K., Saito M.K., Sakuma M., Oshima K., Ohara O. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (11): 3625–3632.
7. Agostini L., Martinon F., Burns K., McDermott M.F., Hawkins P.N., Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004; 20 (3): 319–325.
8. Rubartelli A., Gattorno M., Netea M.G., Dinarello C.A. Interplay between redox status and inflammasome activation. *Trends Immunol.* 2011; 32 (12): 559–566.
9. Gattorno M., Tassi S., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M.A. et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (9): 3138–3148.
10. Tassi S., Carta S., Delfino L., Caorsi R., Martini A., Gattorno M. et al. Altered redox state of monocytes from cryopyrin-associated periodic syndromes causes accelerated IL-1beta secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (21): 9789–9794.
11. Hoffman H.M., Wanderer A.A., Broide D.H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (4): 615–620.
12. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A., Gallimore J.R., Sabin C.A., Gillmore J.D. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (23): 2361–2371.
13. De Cunto C.L., Liberatore D.I., San Roman J.L., Goldberg J.C., Morandi A.A., Feldman G. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 551–556.
14. Lepore L., Paloni G., Caorsi R., Alessio M., Rigante D., Ruperto N. et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra. *J. Pediatr.* 2010.
15. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle–Wells syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (25): 2583–2584.
16. Hoffman H.M., Rosengren S., Boyle D.L., Cho J.Y., Nayar J., Mueller J.L. et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364 (9447): 1779–1785.
17. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (4): 1283–1286.
18. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (6): 581–592.
19. Neven B., Marvillet I., Terrada C., Ferster A., Boddaert N., Couloignier V. et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 258–267.
20. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J., Sebai M., Kivitz A.J., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (8): 2443–2452.
21. Goldbach-Mansky R., Shroff S.D., Wilson M., Snyder C., Plehn S., Barham B. et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (Interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* 2008; 58 (8): 2432–2442.
22. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B., Leslie K.S., Hachulla E., Quartier P. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (23): 2416–2425.
23. Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Cartwright R., Hawkins P.N., Tran T.A., Bader-Meunier B. et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (12): 2095–2102.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации.

ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами.

Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.