

Poruchy vrozené imunity u dětí

prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc.

Ústav imunologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

Článek shrnuje nové poznatky o poruchách imunitního systému, a to zvláště se zaměřením na oblast vrozené imunity. V posledním desetiletí došlo právě zde k významnému nárůstu nových znalostí, které se rychle odrazily ve specifikaci nových forem imunodeficiencí a vedly v některých oblastech i k mimořádně rychlému zavedení nových léčebných metod. To se konkrétně týká blokády IL-1 u periodických horeček a dalších zánětlivých stavů. Kromě této skupiny jsou diskutovány nově objevené poruchy v systému TLR (Toll like receptors) a stavy zvýšené vnímavosti k mykobakteriálním infekcím.

Klíčová slova: imunodeficience, vrozená imunita, periodické horečky.

Disorders of innate immunity in children

Review article summarizes new knowledge gained over the last decade elucidating mechanisms of innate immune response. New emerging diseases were identified. Among these, several categories are covered, namely disorders in TLR (Toll like receptors) system, increased susceptibility to mycobacterial infections, periodic fevers, and autoinflammatory syndromes.

Key words: immunodeficiency, innate immunity, periodic fevers.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(3): 158–161

Imunitní systém u dětí a jeho poruchy

Imunitní systém má zcela zásadní úlohu v udržení integrity organismu a v zajištění jeho obrany proti všem škodlivým vlivům. Pro tyto funkce je optimálně přizpůsoben svou strukturou, svým vývojem a svou funkcí, které odráží jak dlouhodobé, tak krátkodobé a okamžité vlivy, na které musí imunitní systém reagovat. Zvláštní postavení má imunitní systém u dětí, kdy prochází svými základními vývojovými stadii. Ta jsou navíc provázána soustavným učením imunitního systému reakcím na stále nově přicházející podněty a tvorbou imunitní paměti. Zvláště v období novorozeneckém a kojeneckém jsou soustředěny hlavní zlomové periody v popsanych procesech, jako je postupné vymizení mateřských ochranných protilátek, postupná změna mateřského mléka za kojeneckou stravu a série očkování, soustředěná právě do tohoto období. Z hlediska poruch imunitního systému je dětský věk kritický zvláště pro onemocnění s hereditární komponentou, kdy jsou mutace genů podstatou vrozených onemocnění. Z poruch imunity sem patří hlavně primární imunodeficience, která se jako vrozená onemocnění manifestují hlavně v dětství. Z ostatních poruch imunity je možné v dětském věku zachytit ještě alergie a autoimunitní onemocnění, stojící na opačných pólech spektra imunopatologických stavů a dokumentujících poruchy regulačních mechanismů imunity. Tyto dvě kategorie, alergie a autoimunitní onemocnění, představují z hlediska pediatrie různou problematiku. Zatímco alergie jsou u dětí velmi časté, jsou autoimunity v dětství spíše vzácná onemocnění. Stejně tak, jak je péče o alergie rozšířena a zabezpečena celou

sítí odborníků, je péče o autoimunitní onemocnění u dětí stále složitá a roztržštěná. Obě kategorie zasluhují vlastní zvláštní rozbor a přesahují nyní rámec tohoto článku. Zde se soustředíme na vlastní poruchy imunity, řazené pod kapitolu imunodeficience.

Primární imunodeficience

Primární imunodeficience představují jasně definovanou skupinu onemocnění, u kterých dochází k poruše imunitních funkcí na vrozeném podkladě. Klasicky se primární imunodeficience dělí na deficienci humorální, buněčné a kombinované, deficienci fagocytární a deficienci komplementu. Toto dělení se rychle ustálilo po objevech prvních klinických jednotek imunodeficitních stavů a je opakovaně popsáno i v české literatuře (1, 2).

Dynamický rozvoj poznatků o primárních imunodeficiencích hlavně v posledním desetiletí však mění toto základní dělení a zařazuje celé skupiny nových onemocnění. Nové objevy se převážně soustředily do oblasti vrozené imunity a navázaly na objevy Toll like receptorů a posléze celého systému rozpoznání patogenů imunitním systémem (3). Následně se začaly objevovat poruchy mechanismů vrozené imunity, které významně rozšířily naše znalosti o imunitním systému a dovolily diagnostiku řady nově popsanych onemocnění. V tomto článku se soustředíme na tyto nové objevy, které jsou zatím v české literatuře popsány jenom okrajově nebo vůbec.

Deficity v systému TLR

TLR jsou prvním objeveným systémem molekul, které rozpoznávají patogeny na základě

vzájemné interakce PRR (pattern recognition receptors) a PAMPs (pathogen associated molecular patterns) (3). Vzhledem k tomuto klíčovému postavení v obraně proti infekcím se dalo očekávat, že i v tomto systému mohou vzniknout poruchy v oblasti imunodeficiencí. Tento předpoklad se posléze potvrdil a v současné době je popsáno již několik onemocnění vzniklých na podkladě poruch v TLR receptorech či jejich signálních drahách. Tyto nové imunodeficience mají většinou poněkud odlišný charakter od klasických primárních imunodeficiencí. Na rozdíl od zvýšené vnímavosti celému spektru infekcí, tyto nově popsané jednotky mají často patologickou náchylnost k infekci omezenou na jednu úzkou skupinu patogenů. Dosud jsou v této oblasti popsány deficity TLR3 a UNC93B spojené s projevy herpetické encefalitidy a deficity signální molekuly IRAK4 a MyD88, asociované s těžkými pneumokokovými infekcemi.

Deficit TLR3 a UNC93B

Deficity těchto molekul jsou klinicky asociovány s projevy herpetické encefalitidy (4). Objevy mutací právě v těchto molekulách logicky zapadají do současného pohledu na rozvoj imunitní odpovědi, neboť TLR3, TLR7 a TLR9 jsou receptory účastníci se v obraně proti virovým infekcím (3). Molekula UNC93B je spojena s TLR 3, 7 a 9 v jedné signální cestě. Ztráta funkce všech zmíněných molekul hraje zásadní roli v rozvoji těžké herpetické encefalitidy, která se tímto řadí do kategorie primárních imunodeficiencí. Podkladem onemocnění je následná porucha v sekreci interferonů I. typu právě v reakci na virové nukleové kyseliny,

v tomto případě HSV1. Jedná se o nové objevy, které zatím plně nevysvětlují všechny patogenetické okolnosti herpetické encefalitidy. Zatím pouze u některých z pacientů byly uvedené mutace prokázány. Je velmi pravděpodobné, že je nutná komplexnější imunitní reakce k potlačení infekce a v budoucnu se objeví i další příčiny (5).

Deficit IRAK4 a MyD88

Do stejné skupiny spadají mutace v molekule IRAK4 a zcela nedávno objevené mutace v MyD88, které vedou k opakovaným a těžkým pneumokokovým infekcím a zasahují stejně jako výše popsané mutace do drah prvního rozpoznání patogenu rodinou TLR molekul (6).

Tyto deficity jsou pozoruhodné tím, že velmi specificky ovlivňují vnímavost vůči pneumokokovým infekcím a v některých případech i infekcím *S. aureus*, při zachování imunity vůči ostatním patogenům. Porucha signalizace přes IRAK4 vede k poruše sekrece zánětlivých cytokinů v odpověď na TLR stimulaci a následně k poruše rozvoje imunitní odpovědi specificky na dané infekce. Obdobné příznaky jsou vyjádřeny při mutacích MyD88, důležité adaptorové molekuly ve stejných signálních drahách spustěných v TLR systému. Pozoruhodná na této imunodeficienci je skutečnost, že přes ohrožení závažnými infekcemi v dětství má tendenci se s věkem zlepšit. Tento trend není jednoznačně vysvětlen, nejspíše souvisí s postupným rozvojem mechanismů získané imunity.

Porucha obrany proti mykobakteriálním infekcím

Do širší oblasti vrozené imunity taktéž spadá skupina zvýšené vnímavosti k mykobakteriálním infekcím a infekcím atypickými mykobakteriemi. V této oblasti byla v poslední dekádě objevena řada molekul z oblasti cytokinů, jejich receptorů a signálních cest, které zahrnují hlavně osu IL12/IFN γ /STAT1 a dále NEMO. Všechny tyto molekuly jsou zúčastněny v imunitní odpovědi vůči mykobakteriím, zahrnující buněčné složky vrozené a získané imunity. Konkrétní mutace byly prokázány v genech *IFNGR1*, *IFNGR2* (IFN γ R), *STAT1* (STAT1), *IL12B* (IL12), *IL12RB1* (IL12R), *IKBKG* (NEMO). Různé mutace mají variabilní klinické projevy. Pacienti jsou náchylní k mykobakteriálním infekcím, a to i těm s nízkou virulencí nebo k infekci vakcinačními kmeny, dále se u nich vyskytují infekce salmonelové, ale jinak není jejich imunitní systém v obraně proti dalším infekcím nijak odchýlen (7).

Periodické horečky a „autoinflammatory syndromy“

Zcela samostatnou kapitolu tvoří celá skupina zánětlivých stavů, kam spadají klasické periodické horečky a ostatní onemocnění řazená do celé kapitoly „autoinflammatory syndromy“ (8). Podstata onemocnění tkví ve složitých mechanismech, které regulují větev nespecifické imunity, vedoucí k spuštění zánětlivé odpovědi. Tyto velmi účinné mechanismy jsou za normálních okolností pečlivě koordinovány, nicméně u diskutovaných patologických stavů dochází na genetickém podkladě k mutacím genů a následným poruchám molekul účastnících se v procesech aktivace zánětu.

Vlastní skupina periodických horeček je představována familiární středozezemní horečkou (Familiar Mediteranean Fever, **FMF**), hyperIgD syndromem (**HIDS**), periodickými horečkami spojenými s defektem receptoru pro TNF (TNF-receptor associated periodic syndrome, **TRAPS**). K těmto klasickým stavům se dále řadí takzvané kryopyrinopatie, spojené dohromady jednotnou genetickou etiologií s různou tíží klinických příznaků: syndromy Muckle-Wells (**MWS**), familiární chladová urtika (**FCU**) a systémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku, charakterizované neurologickým, kožním a kloubním postižením (neonatal onset multisystem inflammatory disease **NOMID**, se synonymem chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrom, **CINCA**). Později se do celé skupiny zařadil syndrom spojený s pyogenní sterilní artritidou, pyoderma gangrenosum a akné (**PAPA**). Volně se do celé skupiny přiřazují granulomatózní onemocnění nazývaná v literatuře Blau syndrom nebo „early onset sarcoidosis“. Podle posledních poznatků se však jedná o totožné stavy pouze s historicky různým popisem. Onemocnění jasně spadají do diskutované kapitoly a jsou správně uváděny mezi periodickými horečkami, i když paradoxně horečka nepatří k jejich základním klinickým příznakům.

Ve stejné skupině lze nalézt také onemocnění **PFAPA**, „periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical lymphadenopathy“, které není asociováno dosud se žádným genem z dané skupiny a jehož patogenese není známa. PFAPA je definován pouze na klinickém podkladě a zahrnuje opakované horečky s lymfadenitidou a přítomností aft. Při takovém popisu je však spektrum stavů spadajících pod danou definici široké a syndrom stále čeká na své upřesnění.

Klasické periodické horečky

Familiární středozezemní horečka (Familiar Mediteranean Fever, FMF)

FMF je nejdéle známým onemocněním z celé skupiny, zmínky o této jednotce byly publikovány již před 70 lety. FMF je autosomálně recesivní onemocnění, charakterizované opakovanými atakami horeček a serositidami (9). Epizody horečky bývají relativně kratší, od několika hodin do několika dní. U naprosté většiny pacientů bývá udávána bolest břicha, postiženy bývají klouby, změny mohou být i na kůži v podobě exantému. Nejzávažnějším příznakem, který může u části pacientů komplikovat průběh onemocnění a který určuje prognózu onemocnění, je amyloidóza. Kromě genetického průkazu mutací nejsou pro diagnostiku FMF k dispozici žádná specifická laboratorní vyšetření. Gen, jehož mutace způsobují FMF, byl objeven v roce 1997. Frekvence mutací v populaci lze jen těžko stanovit, neboť se výrazně liší v jednotlivých populacích. Alespoň některé z dosud identifikovaných mutací daného genu mají základ v původních mutacích, vzniklých přibližně před 2500 lety na Středním východě. Z této lokality docházelo ke stěhování národů včetně větve směřující na severozápad, a tudíž není vyloučen výskyt onemocnění i v našich krajích. Gen kóduje protein nazývaný pyrin. Pyrin je v buňkách asociován se strukturami cytoskeletu a zasahuje do tří velmi důležitých funkčních celků buňky – moduluje apoptózu, produkci cytokinů, hlavně IL-1, a účastní se na funkci cytoskeletu.

HyperIgD syndrom (HIDS)

HyperIgD syndrom byl poprvé popsán v roce 1984. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění, způsobené mutacemi genu pro mevalonát kinázu (10). Onemocnění poněkud vybočuje z řady ostatních jednotek. Jde vlastně o vrozenou poruchu metabolismu, která sdílí genový defekt s mevalonovou aminoacidurií, OMIM 251170. Podstatou jsou mutace v genu pro mevalonát kinázu, *MVK*, která řídí jeden z kroků biosyntézy cholesterolu a isoprenoidů. Mevalonová acidurie a HIDS jsou vlastně totožná onemocnění, s rozdílně vyjádřeným fenotypem, způsobené mutacemi v totožném genu. Zatímco mutace způsobující HIDS jsou rozptýleny po celém genomu, ty, které způsobují mevalonovou acidurii, jsou soustředěny do oblasti, která kóduje oblast mezi aminokyselinami 243–334 mevalonát kinázy. Horečky jsou přítomny u obou jednotek, jsou však dominantním znakem u HIDS. Horečky a další klinické příznaky HIDS vznikají

většinou v útlém dětství. Bývají velmi vysoké, trvají většinou několik dní. Ataka bývá provázena krční lymfadenitidou, někdy exantémem, bolestmi břicha, bolestmi svalů a kloubů, někdy i zvracením. U části pacientů se mohou objevit i slizniční ulcerace, hlavně v dutině ústní. Vysoká hladina IgD je sice typická pro onemocnění, nicméně hlavně u malých dětí může být hladina IgD v mezích normy, na druhou stranu vyšší IgD se může vyskytnout i u jiných typů periodických horeček. Zvýšení IgD bývá provázeno i zvýšením IgA. Ataky se mohou vyskytovat celý život, ale většinou jsou nejčastější v dětství a dospívání. Amyloidóza provází HIDS spíše výjimečně.

Periodické horečky spojené s defektem receptoru pro TNF (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Autosomálně dominantně je děděna skupina nemocí nazývaných nyní TRAPS. TRAPS shrnuje již dříve popisovaná onemocnění, jako je například Familiar Hybernian Fever či Familiar Periodic Fever. První popis této jednotky byl zveřejněn právě pod názvem Familiar Hybernian Fever. Onemocnění je způsobeno mutacemi v genu kódujícího podjednotku receptoru pro TNF, nyní nazývanou TNFRSF1A (11). Klinický obraz TRAPS zahrnuje opakované ataky horeček provázené u většiny pacientů stěhovavými myalgiami. Bývá přítomna bolest břicha, dále konjunktivitida a periorbitální edém. Kožní projevy ve formě makul a erytému jsou taktéž velmi častou manifestací. Nicméně klinické projevy mohou být velmi variabilní a u některých pacientů jen velmi mírně či částečně vyjádřeny. Na rozdíl od hyper IgD syndromu TRAPS může být provázen amyloidózou. I při tomto onemocnění můžeme zaregistrovat zvýšení IgD či IgA.

Kryopyrinopatie – MWS, FCU a NOMID/CINCA

Řadíme sem Muckle-Wells syndrom (MWS), familiární chladovou urtiku (FCU, někdy také FCAS, familiar cold autoinflammatory syndrome) a systémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku, charakterizované neurologickým, kožním a kloubním postižením (neonatal onset multisystem inflammatory disease NOMID, se synonymem chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrom, CINCA) (12).

Tato tři autosomálně dominantní zdánlivě odlišná onemocnění jsou spojena svou genovou podstatou. Jsou způsobena mutacemi v jednom genu nazývaném *CIA1* (zkratka z cold induced autoinflammatory syndrome), v současné době spíše citovaný pod synonymem *NALP3*.

Patogeneze MWS, FCU a NOMID/CINCA je úzce spojena s funkcí proteinu kódovanému uvedeným genem, jímž je kryopyrin. *NALP3* neboli kryopyrin je základní složkou takzvaného *NALP3* inflamazomu, který hraje klíčovou roli v rozvoji zánětu.

MWS

MWS je syndrom opakovaných horeček spojený často s artralgiemi, bolestmi břicha, urtikou a v pozdějším věku se senzorineurální hluchotou. Nemoc může také být komplikována amyloidózou hlavně s renálním postižením. Začátek onemocnění je variabilní, může být kdykoli v průběhu dětství a dospívání, vzácněji i v dospělosti. Někdy mohou být přítomny i další klinické příznaky, jako jsou konjunktivitidy a uveitidy, únava a afty. Hluchota je pro MWS velmi typická a vzniká u více než 70 % pacientů.

FCU (FCAS)

FCU je velmi podobné onemocnění, včetně možné přítomné hluchoty, navíc však s chladem jako jasným precipitujícím faktorem urtiky a dalších popsanych klinických příznaků. Ataky vyvolává celková expozice chladu, ale na rozdíl od získané chladové urtiky pouze lokální expozice chladu nevyvolá typické klinické symptomy. Typickým nálezem jsou výrazné známky zánětu v době ataky, hlavně velmi výrazná leukocytóza.

NOMID/CINCA

Syndrom NOMID/CINCA je spojen s chronickým postižením kůže ve formě urtikariálních až vaskulitických lézí, s meningitidou, posléze stejně jako u předchozích jednotek se senzorineurální hluchotou a dále s deformující arthropatií. Typickým projevem je začátek v neonatálním či velmi časném věku. Často se jedná o nedonošené děti, u kterých se velmi časně objevuje kožní postižení, s pozdějším rozvojem dalších typických neurologických, kloubních a kostních příznaků. Typické známky časně osifikace pately a epifýz dlouhých kostí mohou pomoci ve složitém diagnostickém procesu. Onemocnění je nejzávažnější formou z celé skupiny periodických horeček a má významnou úmrtnost již v dětském věku.

Pyogenní sterilní artritida, pyoderma gangrenosum a akné (PAPA)

PAPA odpovídá svému názvu, pyogenní sterilní artritida, pyoderma gangrenosum a akné (13). Zařazení do této skupiny onemocnění umožnilo objevení genové podstaty v roce 2002. Mutace byly objeveny v genu *CD2BP1*,

zkratka z *CD2 binding protein1*. Myší analog tohoto genu je *PSTPIP1* (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein), gen je tedy někdy nazýván *CD2BP1/PSTPIP1* a odpovídající protein *CD2BP1/PSTPIP1*. Tento protein se přímo váže na pyrin a ovlivňuje stejnou cestou rozvoj zánětu.

Crohnova nemoc

Blau syndrom, EAS (early onset sarcoidosis)

Do celé kapitoly periodických zánětlivých stavů se zařadila i granulomatózní onemocnění, a to m. Crohn a Blau syndrom, onemocnění, které nyní prakticky splynulo s jednotkou nazývanou EOS, early onset sarcoidosis (14). Onemocnění jsou spojena svou asociací s mutacemi v molekule nazývané *NOD2*. *NOD2* je jedním členem rodiny *NOD* proteinů (nucleotide-binding oligomerization domain proteins), které zajišťují rozpoznání patogenů v intracelulárním kompartmentu. Blau syndrom či EOS je familiární granulomatózní artritida spojená s uveitidou a urtikariální dermatitidou. Většinou se m. Blau považuje za familiární formu a EOS za případy na podkladě de novo mutací, ale toto rozdělení lze někdy jen těžko sledovat. Onemocnění m. Crohn, zařazené do etiopatogeneticky stejné skupiny, je asociováno s mutacemi ve stejné molekule, které však potíhují její odlišnou doménu.

Diagnostika

Diagnóza primárních imunodeficiencí, včetně celé skupiny periodických zánětlivých stavů, je složitý a komplexní proces, založený na typických klinických příznacích (15). Ty jsou uvedeny v krátkých přehledech v tomto článku, ve formě diagnostických schémat je možné v detailech odkázat na webové stránky ESID, European Society for Immunodeficiencies, www.esid.org, případně ISSAID, The International Society of Systemic Autoinflammatory Diseases, <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/>.

Terapie

Terapie v oblasti poruch vrozené imunity se řídí podle projevů jednotlivých onemocnění, s důrazem na protinfekční terapii proti vyvolávajícímu činiteli. V oblasti periodických stavů se uplatňuje klasická protizánětlivá terapie, která je ale výrazně účinná pouze v případech kolchicinu u familiární středozemní horečky.

Výrazným úspěchem je však terapie periodických zánětlivých stavů blokadou IL-1. Výzkumy poslední doby ukázaly IL-1 jako výlučný a klíčový cytokin v rozvoji zánětu na podkladě uvedených

mutací. Blokáda IL-1 je v současné době možná několika preparáty, jejich mechanismus účinku je zprostředkován cestou rekombinantního antagonisty lidského IL-1beta receptoru nebo monoklonální protilátky proti IL-1. Léčebné použití bylo dokumentováno u skupiny MWS, FCU a NOMID/CINCA, dále u TRAPS a PAPA u jednotlivých pacientů (16).

Závěr

Uvedený přehled ukazuje pokrok dosažený v posledním desetiletí v oblasti znalostí o mechanismech vrozené imunity. Zvláště příklad úspěšné aplikace poznatků o mechanismech zánětu do terapie některých z diskutovaných stavů blokadou klíčového mediátoru zánětu, IL-1, je pozoruhodným důkazem rychlosti, s jakou se rozvíjí obor imunologie v poslední dekádě (17).

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT VZ MSM 0021620812.

Literatura

1. Bartůňková J, Šedivá A. Imunodeficiency. 2. vydání. Grada Publishing, Praha 2007: 2.
2. Šedivá A. Imunitní systém u dětí. 1. vydání, Triton Praha 1999.
3. Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 270: 81–92.
4. Casrouge A, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006; 314(5797): 308–312.
5. Bustamante J, et al. From infectious diseases to primary immunodeficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(2): 235–258.
6. Picard C, et al. Inherited human IRAK-4 deficiency: an update. *Immunol Res* 2007; 38(1–3): 347–352.
7. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1043–1051; quiz 1052–1053.
8. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1141–1149; quiz 1150–1151.
9. Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(3): 309–315.
10. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 13.
11. Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5): 811–829.
12. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(9): 481–489.
13. Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(9): 1140–1143.
14. Punzi L, et al. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: a 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmun Rev* 2009; 8(3): 228–232.
15. Gattorno M, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28 Suppl 1: S73–83.
16. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1129–1138; quiz 1139–1140.
17. Walsh GM. Canakinumab for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(10): 731–735.

prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc.

Ústav imunologie UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
anna.sediva@fnmotol.cz
