



Projekto vykdytojas:
VŠĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesicijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

AUTOUŽDEGIMINIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

2019–2022

Rengėjai:

Dr. Skirmantė Rusonienė (Metodikos vadovė)

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro specializuoto vaikų ligų skyriaus konsultantė, gydytoja vaikų reumatologė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų retų reumatinių ir autouždegiminių ligų kompetencijos centro koordinatorė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Doc. dr. Violeta Panaviene

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus gydytoja vaikų reumatologė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Recenzavo:

Dr. Rūta Praninskiene

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Doc. dr. Rima Šileikienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos reumatologų asociacija

Patvirtino:

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-9-10)

TURINYS

1. BENDROJI DALIS	4
1.1. Trumpiniai	4
1.2. Įvadas.....	6
1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS).....	7
2. TRUMPAS LIGOS APRAŠAS	8
2.1. Etiologija, patogenezė, rizikos veiksniai	8
2.2. Klasifikacija	10
2.3. Klinikiniai simptomai.....	13
3. LIGOS DIAGNOSTIKA	16
3.1. Klinikinė	16
3.2. Laboratorinė	16
3.3. Diagnostiniai kriterijai	16
3.3.1. Šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF).....	16
3.3.2. Mevalonatinazės trūkumas (MKD), arba Hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS).....	17
3.3.3. Kriopirinopatijos (CAPS)	17
3.3.4. Su tumoru nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai sindromai (TRAPS).....	18
3.3.5. IL-1 receptoriaus antagonisto trūkumas (DIRA)	18
3.3.6. Majeed sindromas.....	18
3.3.7. Blau sindromas.....	19
3.3.8. Piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA).....	19
3.3.9. Periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos sindromas (PFAPA).....	19
3.3.10. CANDLE sindromas.....	19
3.3.11. Bechčeto liga.....	20
3.3.12. CRMO sindromas	20
3.3.13. SAPHO sindromas	21
3.3.14. Krono liga	21
3.3.15. Sweeto liga	21
3.3.16. Sisteminis JIA / Stilio liga.....	22
3.3.17. Snitzlerio liga.....	22
3.4. Diferencinė diagnostika.....	23
4. LIGOS GYDYMAS.....	29
4.1. AUS gydymo tikslai	29
4.2. Biologinė terapija.....	29
4.3. Europos vaikų reumatologų bendrosios informacijos prieigos ir centro (angl. <i>Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe</i> , SHARE) gydymo rekomendacijos.....	31
4.4. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka.....	33
4.5. Kiti gydymo metodai	35
5. AUTOUŽDEGIMINIŲ LIGŲ GYDYMO KOMPLIKACIJOS	36
5.1. Infekcijos	36
5.2. Neoplastinės ligos	36
5.3. Demielinizacija.....	36
5.4. Žmogaus antichimerinių anktikūnų ir autoantikūnų susidarymas	36
6. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA.....	37
7. SKIEPAI	41
8. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS.....	42
9. PRIEDAI.....	43
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	50

1. BENDROJI DALIS

Autouždegiminių ligų diagnostikos ir gydymo metodika yra pirmosios įrodymais grindžiamos metodinės rekomendacijos Lietuvoje, skirtos visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pediatrų pacientus, sergančius autouždegiminėmis ligomis.

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis ir metaanalizėmis (1 lentelė).

1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas

Įrodymų lygis	Įrodymų lygis	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai ir didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, kuriems būdinga didelė sisteminių klaidų rizika ir didelė tikimybė, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, kuriems būdinga didelė sisteminių klaidų rizika ir didelė tikimybė, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, kuriems būdinga didelė sisteminių klaidų rizika ir didelė tikimybė, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

1.1. Trumpiniai

AD – autosominis dominantinis

ADA2 – adenosino deaminazė 2 (angl. *Adenosine Deaminase 2*, ADA2)

AGS1 – *Aicardi – Goutieres* sindromas 1

ALT – alanininė transaminazė

APLAID – autouždegimas ir su PLC γ 2 antikūnu susijęs trūkumas ir imuninės sistemos reguliavimas (angl. *Autoinflammation-PLCG2-Associated Antibody Deficiency-immune Dysregulation*, APLAID)

AR – autosominis recesyvinis

AUL – autouždegiminės ligos

ANA – antinukleariniai antikūnai

BKT – bendras kraujo tyrimas

CANDLE – lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija (angl. *Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy*, CANDLE)

CAPS – kriopirinopatijos (angl. *Cryopyrin-associated Periodic Syndromes*, CAPS)

CIDP – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija (angl. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*, CIDP)

CINCA – lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (angl. *Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome*, CINCA)

CRB – C reaktyvusis baltymas

CRMO – lėtinis pasikartojantis daugiažidinis osteomielitas (angl. *Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*, CRMO)

DIRA – interleukino-1 receptoriaus antagonistų trūkumas (angl. *Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist*, DIRA)

DITRA – interleukino-36 receptoriaus antagonistų trūkumas (angl. *Deficiency of Interleukin Thirty-six–Receptor Antagonist*, DITRA)

DNR – deoksiribonukleorūgštis

EAHC – Europos sąjungos sveikatos ir vartotojų reikalų vykdomosios agentūros (angl. *Executive Agency for Health and Consumers*)

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

FCAS – šeiminiškas šalčio autouždegiminis sindromas (angl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS)

FMF – šeiminiškas Viduržemio jūros karštinė (angl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF)

GKK – gliukokortikoidai

HIDS – hiperimunoglobulino D sindromas

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas

IL – interleukinas

ILAR – tarptautinė reumatologų asociacijų lyga (angl. *International League of Associations for Rheumatology*)

IVIG – intraveninis imunoglobulinas

JIA – jaunatvinis idiopatinis artritas

KT – kompiuterinė tomografija

MAS – makrofagų aktyvacijos sindromas

MKD – mevalonatinazės trūkumas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MWS – *Muckle-Wells* sindromas

NOMID – naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (angl. *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID)

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

PAPA – piogeninio artrito, nekrozuojančios piodermijos ir aknės (angl. *Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne*, PAPA) sindromas

PFAPA – periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos (angl. *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*, PFAPA) sindromas.

PLAID – su PLC γ 2 geno mutacija susijęs antikūnų trūkumas ir imuninė disreguliacija (angl. *PLC γ 2 Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation*, PLAID)

RF – reumatoidinis faktorius

SAA – serumo amiloidas A

SAPHO – sinovito, aknės, pustuliozės, hiperostozės, osteito (angl. *Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis*, SAPHO)

SAVI – su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireiškianti kūdikystėje (angl. *STING-associated Vasculopathy with Onset in Infancy*, SAVI)

SHARE – Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras (angl. *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe*)

SPENCD – spondiloenchondrodizplazija su imunine disreguliacija (angl. *Spondyloenchondro-dysplasia with Immune Dysregulation*, SPENCD)

TNF – tumoro nekrozės faktorius

TRAPS – su TNF receptoriumi susijęs periodinis sindromas (angl. *TNF Receptor - Associated periodic Syndrome*, TRAPS)

1.2. Įvadas

Autouždegiminės ligos (AUL) – tai grupė labai retų, su nenormaliu įgimto imuniteto reguliavimu susijusių uždegiminių ligų, pažeidžiančių daugumą organų sistemų. Sergant AUL patogeninis uždegimas atsiranda dėl netinkamos nuo antigeno nepriklausomos imuninės sistemos aktyvacijos. Uždegimas nulemia audinių pažeidimus. Pirmieji simptomai, kurie leidžia įtarti AUL, yra periodiniai, pasikartojantys karščiavimo epizodai, teigiama šeimos anamnezė ir kiekvienam sindromui tipiškai klinikiniai požymiai. Dauguma šių uždegimo sindromų yra genetiškai nulemti, tačiau nemažai genų dar neatrasti, taip pat dalis sindromų yra daugiaveiksmės kilmės. Monogeninių AUL genetinė mutacija randama viename gene. Dažniausiai pažeidžiama pyrin-interleukino-1(pyrin-IL-1) arba su tumoro nekrozės faktoriumi (TNF) susijusi uždegiminių reakcijų grandis (1).

Naujų atvejų dažnumas pasaulyje svyruoja nuo 1:1 000 iki <1:1 000 000, priklausomai nuo sindromo (2).

Pagrindinė problema, kylanti siekiant būti šių retų ligų grupės ekspertu, yra klinikinės praktikos stoka dėl nedidelio pacientų skaičiaus ir šalyse esančių centrų, kurie rūpinasi AUL sergančiais pacientais. Siekiant informuoti ne tik šalies didžiausius centrus, bet ir visus medicinos specialistus, 2009 m. pradėta tarptautinė

studija *Eurofever*, kurią remia Europos Sąjungos sveikatos ir vartotojų reikalų vykdomoji agentūra (angl. *Executive Agency for Health and Consumers*, EAHC) (3). Lietuva taip pat dalyvauja *Eurofever* projekte.

Šiuo projektu skatinamas medicinos atstovų informuotumas, gerinamas ankstyvas AUL atpažinimas, gydymas, komplikacijų išvengimas, teikiama informacija pacientams ir jų šeimoms (4).

Eurofever registro duomenimis, nuo 2009 m. lapkričio iki 2018 m. balandžio 60 valstybių užregistruoti 4 048 pacientai, kuriems diagnozuotos AUL. Dažniausiai diagnozuojamas sindromas – šeiminė Viduržemio jūros karštinė (angl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF), kuris sudaro apie 28 proc. sergančiųjų. Lyginant lyčių sergamumo dažnį tarp mergaičių ir berniukų, ryškių skirtumų nenustatyta. Lietuvoje registruoti 25 pacientai, sergantys AUL. 2015 metais registras buvo pakeistas į longitudinalinį, kuriame kasmet renkama informacija apie klinikinę raidą, AUL gydymo efektyvumą ir saugumą. Palyginti, 2010 m. birželio duomenimis, sergančiųjų AUL buvo apie 400, o 2013 m. gegužės mėn. – 2 777 (4–6), t. y. sergančiųjų AUL vis daugėja.

Diagnozuojant AUL svarbus etniškumas, nes dažniau serga sefardų žydai, armėnai, šiaurės afrikiečiai ir kiek rečiau aškenazių žydai, graikai ir italai (potencialūs MEFV geno mutacijos nešiotojai), nors liga pasireiškia ir individualiais atvejais (1, 7).

AUL klinikinių simptomų įvairovė trukdo ją diagnozuoti. Kadangi šie sindromai pasireiškia ankstyvame amžiuje ir smarkiai pablogina gyvenimo kokybę, svarbu jas anksti atpažinti, diagnozuoti ir gydyti ir išvengti komplikuočių ligos atvejų. Dėl nedidelio sergančiųjų skaičiaus visame pasaulyje trūksta tyrimais pagrįstų diagnostikos ir gydymo algoritmų, todėl šių ligonių priežiūra daugiausia remiasi gydytojų patirtimi. Žinoma, kad ankstyva diagnostika ir šiuolaikinis gydymas gali apsaugoti nuo vidaus organų pažeidimo. Šiuo metu SHARE (Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras (angl. *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe*)) projekto iniciatyva yra suformuluotos tarptautinės ir bendrosios diagnostikos ir gydymo rekomendacijos AUS (8).

1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

Autouždegiminiai sindromai, autouždegiminės ligos, periodinio karščiavimo sindromai

TLK-10-AM kodai

D56.9 šeiminė Viduržemio jūros karštinė

K50 Krono liga

M08.2 jaunatvinis artritas su sistetine pradžia

M35.2 Bechčeto liga

M06.1 suaugusiųjų Stilio liga

Autouždegiminiai sindromai – ORPHA:93665

Autouždegiminiai vaikų sindromai – ORPHA:319719

2. TRUMPAS LIGOS APRAŠAS

2.1. Etiologija, patogenezė, rizikos veiksniai

Autouždegiminės ligos (AUL) – tai uždegiminių ligų grupė, susijusi su nenormaliu įgimto imuniteto reguliavimu (9). 1940 m. nustatytas pirmasis AUS – šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (angl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS) (5). 1997 m. pateikta pirmoji AUL molekulinės genetikos charakteristika, kai dviejų susitarimų metu buvo identifikuota sąsaja tarp Viduržemio jūros karštinės (angl. *Mediterranean Fever*) MEFV geno mutacijos ir šeiminės Viduržemio jūros karštinės sindromo (angl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF) (10, 11). Per paskutinį dešimtmetį kai kurios monogeninės ir daugiaveiksniės ligos buvo atrastos ar perklasifikuotos pagal etiologiją į autouždegimines (9, 12). Nors žinių apie AUL daugėja, tačiau jos išlieka vis dar labai ribotos.

AUL išsivysto dėl netinkamos nepriklausomų antigenų aktyvacijos nulemtų uždegiminių mechanizmų. Taigi, šie sindromai gali būti laikomi pirminių įgimto imuniteto ligų grupės atstovais, nors ląstelės dažniausiai susijusios su įgytu imunitetu, todėl sindromai taip pat priskiriami ir AUL grupei (13, 14). Jiems būdingas autoantikūnų ar pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *Major Histocompatibility Complex*, MHC) trūkumas.

Genotipo – fenotipo koreliacijos ir potenciali aplinkos įtaka bei epigenetiniai veiksniai nėra tiksliai žinomi. AUL paūmėjimą gali išprovokuoti vakcinacija, virusinės infekcijos, traumos, stresas, šaltis (1), taip pat nėra visiškai aiški jų molekulinė patogenezė, išskyrus kriopirinopatijų ir interleukino (IL) 1 receptoriaus antagonistų sindromus.

AUS patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka inflamamosos. Šis terminas pirmą kartą aprašytas 2002 metais Martinono ir kitų autorių. Inflamasma – kompleksas baltymų, atsakingų už galimai priešuždegiminio citokino IL-1-beta susidarymą, kurio reguliacija sutrinka sergant AUL (1, 15).

AUL patogenezėje taip pat labai svarbus S100 baltymas. S100A8/A9 ir S100A12 paleidžiami iš aktyvuotų monocitų ir granulocitų ir veikia prouždegimiškai kaip TLR4 receptoriaus ligandai. S100 koncentracija serume koreliuoja su ligos aktyvumu esant tiek vietiniam, tiek sisteminiam uždegimui. Kai kurių AUL (FMF, sJIA) patogenezėje svarbi sutrikusi S100 baltymo išskyrimo reguliacija. Be to, S100 koncentracija serume galėtų būti naudojama monitoruojant ligos aktyvumą subklinikiniame lygyje – esant sėkmingam gydymui, sumažėja S100 koncentracija (16).

Dalis įgimto uždegimo sindromų (monogeninių) yra genetiškai nulemti (2 lentelė). Uždegiminė kaskada sutrinka dėl mutacijos viename gene. Dažniausiai pažeidžiama *pyrin-IL1* arba su tumoro nekrozės faktoriu (angl. *Tumor Necrosis Factor*, TNF) susijusi uždegimo grandis. Tačiau nemažai genų dar neatrasti, taip pat dalis sindromų yra daugiaveiksmės kilmės. 70–80 proc. pacientų, kuriems kliniškai diagnozuotas AUS, genetinių mutacijų tirtuose genuose nerasta (6).

2 lentelė. Monogeninės autouždegiminės ligos (AUL) (adaptuota pagal 7 literatūros šaltinį)

Sindromų grupė	Sindromai	Paveldėjimo tipas	Genas (baltymas)
Periodiniai / pasikartojantys karščiavimai	FMF	Recesyvinis	MEFV 16p13.3 (pirinas)
	TRAPS	Dominantinis	TNFRSF1A 12p13 (p55 TNF receptorius)
	HIDS	Recesyvinis	MVK 12q24 (mevalonatkinazė)
	Su NALP12 susijęs periodinis karščiavimas	Dominantinis	NALP12 (NALP12)
Kriopirinopatijos	FCAS	Dominantinis	NLRP3 (kriopirinas)
	MWS		
	NOMID/CINCA		
Piogeniniai sutrikimai	DIRA	Recesyvinis	IL-1RN 2q (IL-1 receptoriaus antagonistas)
	Majeed sindromas	Recesyvinis	LPIN2 18p (LPIN2)
	PAPA	Dominantinis	PSTPIP1 15q24-q25.1 (PSTPIP1)
Granulomatoziniai sutrikimai	Blau sindromas	Dominantinis	NOD2/CARD15 16q12 (CARD15)

Čia: šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoro nekrozės faktoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Muckle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), IL-1 receptoriaus antagonisto trūkumas (DIRA), piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA).

Labai retas AUL pasireiškimas ne tik sukelia diagnostinių sunkumų, bet ir sumažina tikimybę, kad su šiomis ligomis bus susidurta klinikinėje praktikoje (išimtis FMF sindromas ir periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos (angl. *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*, PFAPA) sindromas). Tačiau AUL atskleidžia svarbų principą, kad mechanizmas, kontroliuojantis įgimtą imunitetą, ypač svarbus uždegimo reguliavimo procese. Daugiau subtilių šio mechanizmo variantų, kurie galbūt bus rasti ateityje, tikriausiai prisidės aiškinantis kitų plačiai paplitusių ligų patogenezę.

Galima teigti, kad daugelis sutrikimų, dažniausiai laikomų autoimuniniais, gali būti priskiriami ir autouždegiminėms ligoms (12).

Be to, tokių ligų kaip podagros ir net aterosklerozinės koronarinių arterijų ligos mechanizmai patvirtina autouždegiminių procesų buvimą, įskaitant inflamomas, gaminančias IL-1 β (17, 18).

AUL yra nauja ligų grupė, kurios klasifikacijos sudaromos remiantis skirtingais kriterijais. Pateikiame AUL klasifikaciją pagal genų mutacijų buvimą, patogenezę (3 lentelė) ir vaistų veikimo mechanizmą (4 lentelė).

2.2. Klasifikacija

AUL klasifikacija pagal genų mutacijas (2012 m.) (7):

- Monogeninės autouždegiminės ligos:
 - šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF)
 - kriopirinopatijos (CAPS): FCAS, MWS, NOMID
 - hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS)
 - su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriu susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS)
 - su NALP12 susijęs periodinis karščiavimas
 - IL-1 receptoriaus antagonistų trūkumas (DIRA)
 - Majeed sindromas
 - Blau sindromas
 - piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA)
 - CANDLE sindromas
- Daugiaveiksnės autouždegiminės ligos:
 - sisteminis jis / Stilio liga
 - Bechčeto liga
 - Krono liga
 - Snitzlerio liga
 - Sweeto liga
 - CRMO sindromas
 - SAPHO sindromas
 - periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos sindromas (PFAPA)
- Nediferencijuotos autouždegiminės ligos

3 lentelė. Klasifikacija pagal patogenezę (2018 m.). Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė

Pažeidimo vieta	Sindromai
Inflamasomą paveikiantys defektai	<ul style="list-style-type: none">• Šeiminė Viduržemio jūros karštinė (angl. <i>Familial Mediterranean Fever</i>, FMF)• Mevalono kinazės trūkumas / hiperimunoglobulino D sindromas, HIDS• <i>Muckle-Wells</i> sindromas• Šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas 1 (angl. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1</i>, FCAS1)• Šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas 2 (angl. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2</i>, FCAS2)• Naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (angl. <i>Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>, NOMID)

	<p>arba lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (angl. <i>Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome, CINCA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLRC4-MAS (makrofagų aktyvacijos sindromas) / šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas 4 (angl. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 4, FCAS4</i>) • Kriopirinopatijos (angl. <i>Cryopyrin-associated Periodic Syndromes, CAPS</i>) • Autouždegimas ir su PLCγ2 antikūnu susijęs trūkumas ir imuninės sistemos reguliavimas (angl. <i>Autoinflammation-PLCG2-associated Antibody Deficiency-immune Dysregulation, APLAID</i>)
Su inflamasiomis nesusiję defektai	<ul style="list-style-type: none"> • Su TNF receptoriais susijęs periodinis sindromas (angl. <i>TNF Receptor - Associated Periodic Syndrome, TRAPS</i>) • Piogeninio artrito, nekrozuojančios piodermijos ir aknės (angl. <i>Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne, PAPA</i>) sindromas • Blau sindromas • ADAM17 delecija • Majeed sindromas • IL-1 receptoriaus antagonistų trūkumas (angl. <i>Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist, DIRA</i>) • IL-36 receptoriaus antagonistų trūkumas (angl. <i>Deficiency of Interleukin Thirty-six– Receptor Antagonist, DITRA</i>) • SLC29A3 mutacija (H sindromas) • Su CARD14 geno mutacija susijusi psoriazė • Cherubizmas • COPA geno defektas • ADA2 (angl. <i>Adenosine Deaminase 2, ADA2</i>) trūkumas • Lėtinis pasikartojantis daugiažidinis osteomielitas (angl. <i>Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, CRMO</i>) • Defektai komplemento sistemoje (C1 esterazės inhibitoriaus [C1-INH] trūkumas) • Šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas 2 (angl. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2, FCAS2</i>)* • Outulino trūkumas • Periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos (angl. <i>Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy, PFAPA</i>) sindromas • SAPHO sindromas
1 tipo interferonopatijos	<p>TREX1 trūkumas, Aicardi-Goutieres sindromas 1 (AGS1)</p> <p>Šeiminė šalčio vilkligė 1 (angl. <i>Familial chilblain lupus 1</i>)</p> <p>RNASEH2B trūkumas, AGS2</p> <p>RNASEH2C trūkumas, AGS3</p> <p>RNASEH2A trūkumas, AGS4</p>

	<p>SAMHD1 trūkumas, AGS5</p> <p>Šeiminė šalčio vilkligė 2</p> <p>ADAR1 trūkumas, AGS6</p> <p>AGS7</p> <p>Spondiloenchondrodisplazija ir imuninė disreguliacija (angl. <i>Spondyloenchondro-dysplasia with Immune Dysregulation</i>, SPENCD)</p> <p>Su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireiškianti kūdikystėje (angl. <i>STING-associated Vasculopathy with Onset in Infancy</i>, SAVI)</p> <p>Lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas ir lipodistrofija (angl. <i>Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy</i>, CANDLE)</p> <p>Autosominiu recesyviniu būdu paveldima sisteminė raudonoji vilkligė</p>
Monogeninės uždegiminės žarnyno ligos	<p>IL-10 trūkumas</p> <p>IL-10Rα trūkumas</p> <p>IL-10Rβ trūkumas</p> <p>NFAT5 gene haplo nepakankamumas</p>
Įvairiapusis pažeidimas	<p>Su PLCγ2 geno mutacija susijęs antikūnų trūkumas ir imuninė disreguliacija (angl. <i>PLCγ2 associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation</i>, PLAID) / šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas 3</p> <p>H sindromas</p> <p>Defektai komplemento sistemoje (C1 esterazės inhibitoriaus [C1-INH] trūkumas)</p> <p>Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija (angl. <i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>, CIDP)</p> <p>Antrinė AA (amiloido A) amiloidozė</p> <p>Sisteminė amiloidozė</p>

*FCAS 2 gali būti susijęs ir nesusijęs su inflamasoma.

4 lentelė. AUL klasifikacija pagal vaistų veikimo mechanizmą, 2016 m. (adaptuota pagal 20 literatūros šaltinį)

Liga	Genas / paveldėjimo tipas	Paveiktas baltymas, funkcijos pakitimai
Inflamomų IL-1beta aktyvacijos sutrikimai		
Kriopirinopatijos: FCAS, MWS, NAOMID/CINCA	NLRP3, CIAS1 (1q44), AD	Kriopirino NALP3/PYPAF1, inflamamosos aktyvacija: perteklinė IL-1 β produkcija. Kriopirinas svarbus inflamamosos komponentas, taip pat reguliuoja proteazės kaspazę-1 ir kontroliuoja IL-1 β aktyvaciją. Dėl minėto geno mutacijos suaktyvėja

		inflamasoma, todėl padaugėja aktyvuoto IL-1 β – vystosi uždegimas (21).
DIRA	IL-1RN (2q14.2); AR	IL-1 receptoriaus antagonisto trūkumas, bekonkurencinis IL-1 veikimas
FMF	MEFV (16p13.3), AR/AD	Pažeistas pirinas, padidėjusi IL-1 aktyvacija
HIDS	MVK (12q24), AR	Paveikta mavalonatkinazė, IL-1 β disreguliacija
PAPA	PSTPIP1 (15q24-q25.1), AD	PSTPIP1 disfunkcija, citoskeleto pokyčiai stimuliuoja inflamasomą
Igimto imuniteto TNF sutrikimai		
TRAPS	TNFRSF1A (12p13), AD	Mutavęs TNF receptorius aktyvuoja inflamasomą per IL-1
Interferono aktyvacijos sutrikimai		
CANDLE sindromas	PSMB8; AR	Proteosomos disfunkcija, indukuoti IFN atsako genai

Čia: tumoro nekrozės faktorius (TNF), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Muckle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti multisisteminė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), IL-1 receptoriaus antagonistu trūkumas (DIRA), šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA), piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA), su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriu susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija (CANDLE).

Kadangi klasifikacija apima daugybę sindromų, kurie retai pasireiškia mūsų regione, apžvelgsime dažniausiai pasireiškiančius ir plačiai literatūroje aprašytus sindromus.

2.3. Klinikiniai simptomai

Kliniškai AUL būdingas periodiškai pasikartojantis karščiavimas, teigiama šeiminė anamnezė ir kiekvienam sindromui tipiški klinikiniai požymiai. Tarp ligos epizodų būna pagerėjimai. Sveikata ir gyvenimo kokybė atsiradus simptomams gali sutrikti, gali sulėtėti vaiko augimas (1). Monogeninių ir daugiaveiksnių AUL klinika pateikiama lentelėse (5 ir 6 lentelės).

5 lentelė. Monogeninės autouždegiminės ligos. Klinika (adaptuota pagal 3 literatūros šaltinį)

Sindromas	Klinika
FMF	Trumpa karščiavimo epizodų trukmė: 24–48 val., eriteminis bėrimas, dažna komplikacija yra inkstų amiloidozė. Geras atsakas į kolchiciną. Dažniausiai serga Viduržemio jūros regiono tautos (arabai, žydai, armėnai, turkai) (22).
TRAPS	Karščiavimo epizodų trukmė – 1–3 sav., periorbitalinė edema, monocitinis fasciitas. Inkstų amiloidoze komplikuojasi 15–25 proc. atvejų. Daugeliui pacientų simptomai prasideda vaikystėje. Geras atsakas į gydymą TNF- α ir IL-1 blokatoriais
HIDS	Ankstyva ligos pradžia (esant <12 mėn.), karščiavimo epizodų trukmė – 4–5

	d. Karščiuojant: pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas, splenomegalija. Geras atsakas į steroidus.
Su NALP12 susijęs periodinis karščiavimas	Šalčio išprovokuotas periodinis karščiavimas, klausos sutrikimas.
FCAS	Šalčio išprovokuotas karščiavimas, urtikarinis bėrimas, artralgija.
MWS	Varijuojanti ligos pradžia, dažnos karščiavimo atakos (kelis kartus per savaitę), trumpi epizodai, trunkantys 1–3 dienas. Sutrikimas labai panašus į FCAS, bet būdinga spontaniinė pradžia. Būdinga: konjunktyvitas, artralgija, pasikartojantys ar lėtiniai odos pažeidimai. Galimos komplikacijos – amiloidozė ir neurosensorinis kurtumas.
NOMID/CINCA	Karščiavimas, bėrimas, artralgijos, protinis atsilikimas, lėtinis aseptinis meningitas, kaulų deformacijos.
DIRA	Naujagimystėje prasidedantis daugiažidininis osteomielitas, periostitas, pustuliozė. Geras atsakas į anakinrą.
Majeed sindromas	Daugiažidininis osteomielitas, įgimta diseritropoetinė anemija, uždegiminė dermatozė.
PAPA	Piogeninis sterilus artritas, piogeninė gangrena, cistinė aknė. Geras atsakas į IL-1 blokatorius.
Blau sindromas	Ankstyva pradžia (esant <5 m.), granuliomatozinis poliartritas, uveitas, odos bėrimas (triada: artritas, dermatitas ir uveitas). Geras atsakas į anti-TNF monokloninius antikūnus.
CANDLE sindromas	Būdinga pasikartojantis lėtinis atipinis neutrofilinis dermatitas ir lipodistrofija, pakilus temperatūra, sąnarių kontraktūros, mikrocitinė anemija, panikulitas (1, 23), hepatomegalija, pirštų tinimas, sisteminis pažeidimas (1).

Čia: šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoro nekrozės faktoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Mukle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), IL-1 receptoriaus antagonisto trūkumas (DIRA), piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA), lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas ir lipodistrofija (CANDLE).

6 lentelė. Daugiaveiksnės autouždegiminės ligos. Klinika (adaptuota pagal 7 literatūros šaltinį)

Daugiaveiksniai AUS	Klinika
Periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos sindromas (PFAPA)	Pasikartojantys karščiavimo epizodai, trunkantys 3–6 dienas, aftos burnoje, kaklo adenitas, faringitas. Serga ikimokyklinio amžiaus vaikai. Tarp karščiavimų laboratoriniai tyrimai būna nepakitę, savijauta visada patenkinama. Karščiuojant kraujyje nustatoma nedidelė leukocitozė ir neutrofilija, padidėjęs ENG (3).
Bechčeto liga	Pasikartojančios opos burnos gleivinėje, lytiniuose organuose, akių pažeidimas, venų trombozė, arterijų pažeidimas, artralgija / artritas, neurologiniai simptomai, širdies ir plaučių pažeidimas, limfmazgių ar blužnies padidėjimas, virškinimo trakto pažeidimo simptomai, urogenitalinės komplikacijos.
Krono liga	Lėtinė autouždegiminė žarnyno liga, kuri gali pažeisti bet kurią virškinimo trakto dalį (nuo burnos iki išangės), bet dažniausiai distalinę klubinę, akląją, gaubtinę žarnas bei perianalinę sritį. Dažni ir kitų sistemų pažeidimai. Laboratoriniuose tyrimuose – anemija, trombocitozė. Vaikystėje gali būti sutrikęs augimas.

	Galima NOD2 geno mutacija (7). Pilvo skausmas, viduriavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, svorio netekimas, sumažėjęs apetitas, karščiavimas, nuovargis, artritas, uveitas, burnos opos, odos bėrimas, osteopenija / osteoporozė, augimo ir lytinio brendimo atsilikimas, hematologiniai sutrikimai, neurologiniai pažeidimai, širdies ir plaučių pažeidimai, pankreatitas, šlapimo ir lyties organų pažeidimai.
Sisteminis jis / Stilio liga	Pasikartojantis karščiavimas, eriteminis odos bėrimas, serozitas, artritas, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, anemija.
Snitzlerio liga	Ne pruritinė, urtikarinė egzantema, karščiavimas, artritas arba artralgija, kaulų skausmas, limfadenopatija, hepato- ir (arba) splenomegalija, anemija, nuovargis, leukocitozė, trombocitozė, amoloidozė.
Sweeto liga	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė. Karščiavimas, skausmingi eritomatoziniai odos mazgeliai ar plokštelės, artralgija, galvos skausmas, hepatosplenomegalija, akių pažeidimas, centrinės nervų sistemos pažeidimas, burnos gleivinės pažeidimai, širdies ir plaučių pažeidimai.
CRMO sindromas	Uždegiminė kaulų liga, pasireiškianti vaikams ir suaugusiesiems. Vienažidiniai arba daugiažidiniai, iš pradžių osteolitiniai, vėliau hiperostotiniai ir sklerotiniai pažeidimai pečių juostos ir ilgųjų kaulų metafizėse.
SAPHO sindromas	Kaulų pažeidimas pasireiškia kaip sunkus, pasikartojantis, slegiantis skausmas ir tinimas. Odos pažeidimas – palmoplantarinė pustuliozė, sunkios aknės formos, įvairios psoriazės formos, ypač pustulinė psoriazė.

Čia: eritrocitų nusėdimo greitis (ENG).

3. LIGOS DIAGNOSTIKA

Kadangi AUL yra labai retos ir galimas jų įvairus fenotipinis pasireiškimas, uždelsta ir sudėtinga diagnostika yra dažnai pasitaikantis reiškinys. Net kai diagnozuojama kuri nors iš AUL, sunku atsakyti pacientams ar tėvams į vėliau kylančius klausimus apie geriausio gydymo galimybes ir ilgalaikę prognozę (4).

Nustčius diagnozę, galima įvertinti gydymo efektyvumą ir atsaką, genetinio konsultavimo poreikį, stebėti dėl galimos antrinės amiloidozės vystymosi. Dažnai pacientai, kuriems įtariamos AUL, neatitinka diagnostinių / klasifikacinių kriterijų, nors tyrimai tobulėja. Jei AUL pasireiškia tipiškai, skiriama empirinė terapija, kuri dažniausiai būna veiksminga (1). Monogenetinėms AUL svarbi laboratorinė genetinė diagnostika, kitų ligų diagnostika dažniausiai remiasi klinikiniais požymiais ir kriterijais.

3.1. Klinikinė

Pirmieji simptomai, kurie leidžia įtarti AUL, – periodiniai, pasikartojantys karščiavimo epizodai (periodiniai epizodai tęsiasi mėnesiais, metais), kai uždegimo etiologija neaiški (paneigiama infekcija, onkologiniai susirgimai ir kita), yra teigiama šeimos anamnezė ir kiekvienam sindromui tipiškai klinikiniai požymiai: karščiavimas, bėrimas, serozitas (pleuritas ar peritonitas), artritas, meningitas, uveitas, taip pat gali pasireikšti limfadenopatija ir splenomegalija, o antrinė amiloidozė gali komplikuoti ligos eigą. Daugumai pacientų pirmieji ligos simptomai pasireiškia dar vaikystėje, nors lengvesnės ar atipinės formos gali manifestuoti ir suaugusiesiems. Patvirtinti klinikiniai kriterijai pritaikyti tik pagrindiniams AUL klasifikuoti ir diagnozuoti. Naudingiausi kriterijai yra karščiavimo epizodų trukmė, periodiškumas, paciento etninė grupė ir simptomų, būdingų atitinkamai pagal sindromą, buvimas (1).

3.2. Laboratorinė

Laboratoriniai tyrimai nėra specifiniai ir informatyvūs AUL diagnostikoje.

Ligai paūmėjus tarp paūmėjimų retai, beveik visada, būna padidėję uždegiminiai rodikliai (C – reaktyvus baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), serumo amiloidas A (SAA). Palyginti su autoimuninėmis ligomis, didelis antikūnų (pvz., ANA) titras nėra būdingas (1).

Diagnozė patvirtinama radus genų mutacijas. Jas tiria centrai, kurie turi pakankamai patirties nustatant egzomo / genomo seką, vertinant mozaikizmą.

Kliniškai įtarus AUL (ypač monogenines), genetinis ištyrimas yra būtinas.

Toliau pateikiami AUL diagnostiniai ar klasifikaciniai kriterijai (7–10 lentelės).

3.3. Diagnostiniai kriterijai

3.3.1. Šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF)

7 lentelė. Eurofever diagnostiniai / klasifikaciniai kriterijai* (adaptuota pagal 22 literatūros šaltinį)

Požymių buvimas	Balai
Epizodų trukmė < 2 dienų	9
Krūtinės skausmas	13
Pilvo skausmas	9
Rytų Viduržemio jūros regiono tautos (arabai, ne aškenazių žydai, armėnai, turkai)	22
Šiaurės Viduržemio jūros regiono tautos (italai, ispanai, graikai)	7
Požymių nebuvimas	Balai
Aftinis stomatitas	9
Urtikarinis bėrimas	15
Padidėję kaklo limfmazgiai	10
Epizodų trukmė > 6 dienų	13
Ribiniai balai	≥60

*Klinikiniai požymiai turi būti siejami su tipiškais karščiavimo epizodais

3.3.2. Mevalonatinazės trūkumas (MKD), arba Hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS)

8 lentelė. Eurofever diagnostiniai / klasifikaciniai kriterijai* (adaptuota pagal 22 literatūros šaltinį)

Požymių buvimas	Balai
Ligos pradžia esant < 2 metų	10
Aftinis stomatitas	11
Generalizuotas kaklo limfmazgių padidėjimas ar splenomegalija	8
Skausmingi limfmazgiai	13
Viduriavimas (kartais / dažnai)	20
Viduriavimas (visada)	37
Požymių nebuvimas	Balai
Krūtinės skausmas	11
Ribiniai balai	≥42

*Klinikiniai požymiai turi būti siejami su tipiškais karščiavimo epizodais

3.3.3. Kriopirinopatijos (CAPS)

9 lentelė. Eurofever diagnostiniai / klasifikaciniai kriterijai* (adaptuota pagal 22 literatūros šaltinį)

Požymių buvimas	Balai
Urtikarinis bėrimas	25
Neurosensorinis klausos sutrikimas	25
Konjunktyvitas	10
Požymių nebuvimas	Balai
Eksudacinis faringitas	25
Pilvo skausmas	15

Ribiniai balai	≥52
-----------------------	------------

*Klinikiniai požymiai turi būti siejami su tipiškais karščiavimo epizodais

3.3.4. *Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai sindromai (TRAPS)*

10 lentelė. *Eurofever* diagnostiniai / klasifikaciniai kriterijai* (adaptuota pagal 22 literatūros šaltinį)

Požymių buvimas	Balai
Periorbitalinė edema	21
Epizodų trukmė > 6 dienų	19
Migruojantis bėrimas	18
Mialgija	6
Išvardyti simptomai pasireiškia giminaičiams	7
Požymių nebuvimas	Balai
Vėmimas	14
Aftinis stomatitas	15
Ribiniai balai	≥43

*Klinikiniai požymiai turi būti siejami su tipiškais karščiavimo epizodais

3.3.5. *IL-1 receptoriaus antagonisto trūkumas (DIRA)*

Patvirtintų diagnostinių kriterijų nėra, tačiau *Eurofever* pateikė įtraukimo į registrą / atmetimo kriterijus (25):

- būdingas ūmios uždegimo fazės rodiklių padidėjimas;
- uždegiminė liga, susijusi su IL-1RN geno mutacija,
ARBA
- klinikinis pasireiškimas, būdingas šiai ligai: pustulinis dermatitas, sąnarių tinimas, skausmingas daugiažidinis osteolitinis pažeidimas ir periostitas.

3.3.6. *Majeed sindromas*

Patvirtintų diagnostinių kriterijų nėra, tačiau *Eurofever* pateikė įtraukimo į registrą / atmetimo kriterijus (25):

Bendras kraujo tyrimas: neutrofilija.

- Uždegiminė liga, susijusi su *LPIN2* geno mutacija,
ARBA
- klinikinis pasireiškimas, būdingas šiai ligai: lėtinis pasikartojantis multifokalinis osteomielitas, diseritropoetinė anemija, neutrofilinė dermatozė.

3.3.7. *Blau sindromas*

Patvirtintų diagnostinių kriterijų nėra, tačiau *Eurofever* pateikė įtraukimo į registrą / atmetimo kriterijus (25):

ANA, RF – neigiami.

- Odos ir sinovijos biopsija – granulomatoziniai pakitimai.
- Uždegiminė liga vaikystėje (<17 m.) ir NOD2 mutacija.
- Uždegiminė liga vaikystėje (<17 m.) ir histopatologiškai įrodyta nekazeozinių epitelioidinių ar gigantiškųjų ląstelių granuloma.

3.3.8. *Piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA)*

Patvirtintų diagnostinių kriterijų nėra, tačiau *Eurofever* pateikė įtraukimo į registrą / atmetimo kriterijus (25):

Mutacija *pstpip1* gene

ARBA

- diagnozės įtarimas, remiantis klinikiniais radiniais: bent 1 piogeninio sterilaus artrito epizodas (sinovijos skystyje neutrofilų > 20,000 mm³) ir (arba) gangreninė piodermija.

3.3.9. *Periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos sindromas (PFAPA)*

Modifikuoti Maršalo diagnostiniai kriterijai (26):

- pasikartojantys karščiavimo epizodai;
- prasideda ankstyvame amžiuje, dažniausiai iki 5 metų;
- yra bent vienas iš šių klinikinių požymių: aftinis stomatitas, kaklo limfadenitas, faringitas;
- atmesta ciklinė neutropenija;
- tarp karščiavimo epizodų vaikas yra visiškai sveikas;
- auga ir vystosi normaliai.

3.3.10. *CANDLE sindromas*

Patvirtintų diagnostinių kriterijų nėra, tačiau *Eurofever* pateikė įtraukimo į registrą / atmetimo kriterijus (25):

Pilvo organų echoskopija – hepatomegalija.

- Lėtinė anemija.
- Kepenų fermentų padidėjimas.
- Padidėję ūmios fazės baltymai.
- PSMB8 geno mutacija.

- Klinikinis pasireiškimas, būdingas šiam sindromui: pasikartojantis karščiavimas, žiedinė eriteminė plokštelė, lipodistrofija, sąnarių kontraktūros, raumenų silpnumas ir atrofija, hepatosplenomegalija.

3.3.11. Bechčeto liga

Tarptautiniai kriterijai (27)

≥ 4 balai patvirtina Bechčeto ligos diagnozę:

- Akių pažeidimas – 2 balai.
- Lytinių organų aftos – 2 balai.
- Aftos burnos gleivinėje – 2 balai.
- Odos pažeidimai – 1 balas.
- Neurologiniai simptomai – 1 balas.
- Kraujagyslių pažeidimai – 1 balas.
- Teigiamas patergijos testas – 1 balas*.

*Patergijos testą nebūtina atlikti, į pirminius kriterijus jis neįtrauktas, tačiau taikant naujus kriterijus gali pridėti 1 balą.

3.3.12. CRMO sindromas

Uždegiminė kaulų liga, pradinis pasireiškimas galimas ir vaikams, ir suaugusiesiems.

Bristol diagnostiniai kriterijai (28)

- Klinikiniai požymiai (kaulų skausmai +/- lokalizuotas patinimas be aiškių vietinių ar sisteminių uždegimo ar infekcijos požymių)
IR
- radiologiniai požymiai (rentgenogramose pasireiškia kaulo lizės, sklerozės ir naujo kaulo formavimosi kombinacija arba STIR MRT: pasireiškia kaulų čiulpų edema su +/- kaulo ekspansija, lizės plotai ir periostinė reakcija),
IR 1 iš šių kriterijų:
- pažeidžiamas daugiau nei 1 kaulas (arba tik raktikaulis), nėra ryškaus CRB padidėjimo (CRB < 30 mg/l);
- vienas pažeidimo židinyje kaule (išskyrus raktikaulį) arba CRB > 30 mg/l, o kaulo biopsijoje pasireiškia uždegiminiai pokyčiai (plazminės ląstelės, osteoklastai, fibrozė ar sklerozė), augimo pasėlyje bakterijos neauga (nevarojant antibiotikų).

3.3.13. SAPHO sindromas

Nėra patvirtintų diagnostinių kriterijų, tačiau dauguma gydytojų savo praktikoje taiko *Benhamou* ir kolegų kriterijus. Diagnozei patvirtinti užtenka ≥ 1 kriterijaus (29).

Diagnostiniai kriterijai (30)

Sergant sunkios formos akne, pasireiškia osteoartikuliniai pažeidimai:

- sergant palmoplantarine pustulioze, pasireiškia osteoartikuliniai pažeidimai;
- hiperostozė su ar be dermatozės;
- pasikartojantis daugiažidinis lėtinis osteomielitas, įtraukiantis ašinį ar periferinį skeletą su ar be dermatozės.

3.3.14. Krono liga

Endoskopiniai pokyčiai (31, 32):

Diagnozuojant Krono ligą, 3 didieji endoskopiniai kriterijai yra specifiniai:

1. Aftinės opos – mažos, pavienės aftinės opos gali būti matomos ankstyvo pažeidimo stadijose. Šie pažeidimai plinta ir apima visą žarnos sienelę, gali apimti keletą centimetrų.
2. „Akmenų grindinio vaizdas“ – normalus audinys, įsiterpęs į opų pažeistas vietas.
3. Netolygūs pažeidimai – uždegiminiai plotai, įsiterpiančys į nepažeistos žarnos plotus.

3.3.15. Sweeto liga

Modifikuoti diagnostiniai kriterijai (33)

Nuolatiniai požymiai*:

- Klinikiniai – staigus skausmingų arba švelnių eritematozinių papulių, plokštelių ar mazgelių atsiradimas.
- Histopatologiniai – intensyvi dermos neutrofilinė infiltracija.

Kintantys požymiai**:

- Klinikiniai: karščiavimas $>38^{\circ}\text{C}$, atipiniai odos pažeidimai (hemoraginės pūslelės, pustuliniai ar į celiulitą panašūs pažeidimai).
- Histopatologiniai:
 1. Leukocitoklastinio vaskulito buvimas / nebuvimas.
 2. Subkutaninis pažeidimas.
 3. Histiocitoidinis pažeidimas.
 4. Ksantomatoidinis pažeidimas.
 5. Kriptokokoidinis pažeidimas.
- Laboratoriniai: padidėjęs ENG, CRP, leukocitozė, neutrofilija, anemija.

*Nuolatiniai klinikiniai ir histopatologiniai simptomai būtini, norint patvirtinti diagnozę.

**Kintantys požymiai padeda tam tikrais atvejais išvengti klaidingos diagnozės arba įtraukti naujus požymius.

3.3.16. *Sisteminis JIA / Stilio liga*

Sisteminio JIA tarptautinės reumatologų asociacijų lygos (ILAR) **kriterijai** (34):

- artritas \geq 1 sąnaryje;
- \geq 2 sav. užsitęsęs febrilus karščiavimas (kasdien daugiau negu 3 dienas iš eilės) \geq 39 °C, pikas vakare;
- \geq 1 iš išvardytų simptomų: eriteminis odos bėrimas, limfadenopatija, hepatomegalija ir (arba) splenomegalija, serozitas (pleuritas ar perikarditas).

Atmetimo kriterijai: psoriazė pacientui ar pirmos kartos giminaičiams; artritas, pasireiškęs $>$ nei 6 metų berniukui, teigiamas ŽLA-B27; ankilozuojantis spondilitas, su entezitu susijęs artritas, sakroileitas ir uždegiminė žarnų liga, Reiterio sindromas ar ūminis priekinis uveitas; šių ligų diagnozavimas pirmos kartos giminaičiams; RF IgM padidėjimas aptiktas 2 kartus su 3 mėn. pertrauka.

3.3.17. *Snitzlerio liga*

Strasbourgio diagnostiniai kriterijai (35)

Privalomi kriterijai:

- lėtinis urtikarinis bėrimas
- IR
- monokloninių IgM ar IgG padidėjimas.

Mažieji kriterijai:

- pasikartojantys neaiškios kilmės karščiavimai $>$ 38 °C;
- objektyvūs nenormalios kaulų remodeliacijos pokyčiai, +/- kaulų skausmai (kaulų scintigrafijoje ar MRT ar pasireiškiantis kaulų šarminės fosfatazės padidėjimas);
- odos biopsijoje neutrofilinė dermos infiltracija;
- leukocitozė (neutrofilų $>$ 10 000/mm³) ir (arba) CRB padidėjimas ($>$ 30 mg/l).

Neabejotinai patvirtinama diagnozė, kai yra 2 privalomi kriterijai ir \geq 2 mažųjų kriterijų (jeigu IgM padidėjimas), \geq 3 mažieji kriterijai (jeigu IgG padidėjimas).

Tikėtina diagnozė, kai yra 2 privalomi kriterijai ir 1 mažasis kriterijus (jeigu IgM padidėjimas), 2 mažieji kriterijai (jeigu IgG padidėjimas).

Diagnozavus AUL, pacientui ir jo šeimai turi būti išsamiai paaiškinta ligos esmė, gydymo galimybės, komplikacijos, prognozė.

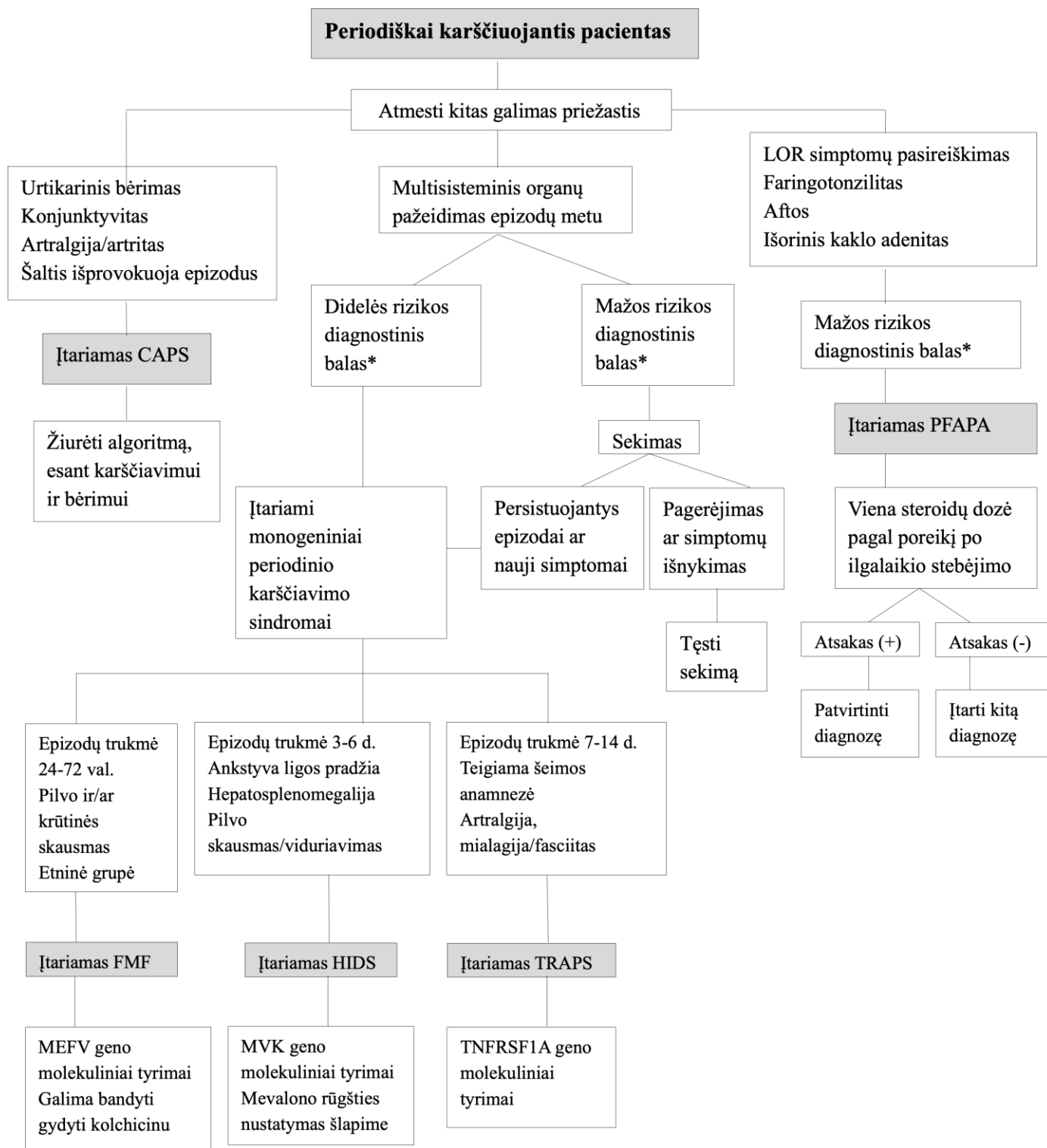
Nustačius AUL diagnozę, tretinio lygio ASPI gydytojas vaikų reumatologas kas 3–6 mėn. turi vertinti pacientą (tolesnių vizitų poreikį sprendžia gydantis gydytojas), pateikti pacientui išrašą (forma 027/a), nurodyti tikslią diagnozę, rekomenduojamą gydymo būdą.

Tolesnį stebėjimą, vadovaujantis tretinio lygio ASPI vaikų reumatologo pateiktomis rekomendacijomis, vykdo bendrosios praktikos gydytojai ir (arba) gydytojai vaikų reumatologai.

3.4. Diferencinė diagnostika

Diferencinė diagnostika pateikiama lentelėmis ir schemomis (1–3 schemos, 11–13 lentelės).

1 schema. Periodiškai karščiuojančio paciento diferencinė diagnostika (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)



*Diagnostikos kriterijus galima rasti internetiniame puslapyje:

<https://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>

11 lentelė. Diferencinė diagnostika esant periodiniam pasikartojančiam karščiavimui (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)

Infekcinės ligos	Pasikartojančios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų
-------------------------	---

	infekcijos, virusinės infekcijos (Epštein-Baro viruso, parvoviruso B19, <i>Herpes simplex</i> 1 ir 2 virusų), bakterinės infekcijos (boreliozė, bruceliozė, salmoneliozė, tuberkuliozė), parazitinės infekcijos (maliarija, toksoplazmozė)
Paveldimi imuniteto sutrikimai	Pirminiai imunodeficitai, ciklinė neutropenija
Daugiaveiksnių uždegiminių ligos	Bechčeto liga, SRV, Krono liga
Paveldimi monogeniniai karščiavimai	FMF, CAPS (FCAS, MWS, CINCA/NOMID), TRAPS, HIDS
Neoplastinės ligos	Ūminė limfoblastinė leukemija, ūminė mieloidinė leukemija, limfoma
Idiopatinių formos	PFAPA sindromas

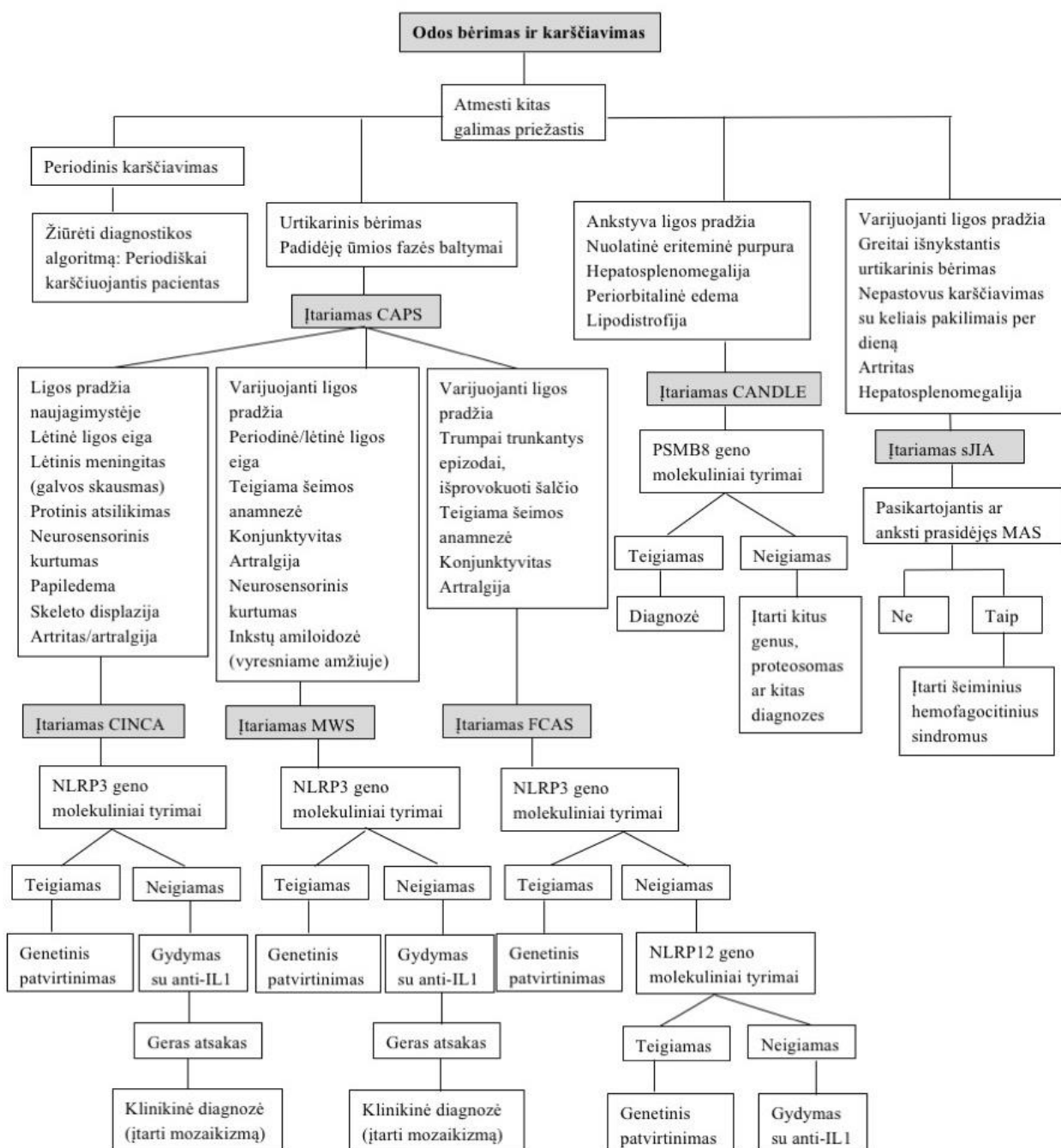
Čia: sisteminė raudonoji vilkligė (SRV), šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoru nekrozės faktoriaus receptoriu susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), kriopirinopatijos (CAPS), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Muckle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti multisisteminė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir adenopatijos sindromas (PFAPA)

12 lentelė. Diferencinė diagnostika esant bėrimui ir karščiavimui (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)

Infekcinės ligos	
Bakterinės	Beta hemolizinio streptokoko infekcijos, <i>Borrelia Burgdoferi</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Bartonella Henselae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Virusinės	Raudonukė, vėjaraupiai, parvoviruso B19, adenoviruso, citomegalo viruso, enteroviruso, Epštein-Baro viruso, hepatito A viruso, hepatito B viruso, žmogaus imunodeficito viruso infekcijos
Parazitinės	Toksoplazmozė
Uždegiminių ligos	
Daugiaveiksnių reumatinės ligos	SRV, sJIA, Kawasaki liga, mazginis poliarteritas ir kiti vaskulitai, sarkoidozė
Monogeniniai autouždegiminiai sindromai	FMF, TRAPS, HIDS; CAPS: FCAS, MWS, CINCA/NOMID, CANDLE sindromas
Kraujo / onkologinės ligos	
Navikai	Ūminė limfoblastinė leukemija, neuroblastoma, limfomos
Įgimtos formos	Paveldimi hemofagocitiniai sindromai

Čia: sisteminė raudonoji vilkligė (SRV), sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (sJIA), šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), kriopirinopatijos (CAPS), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Muckle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas ir lipodistrofija (CANDLE).

2 schema. Diferencinė diagnostika esant bėrimui ir karščiavimui (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)

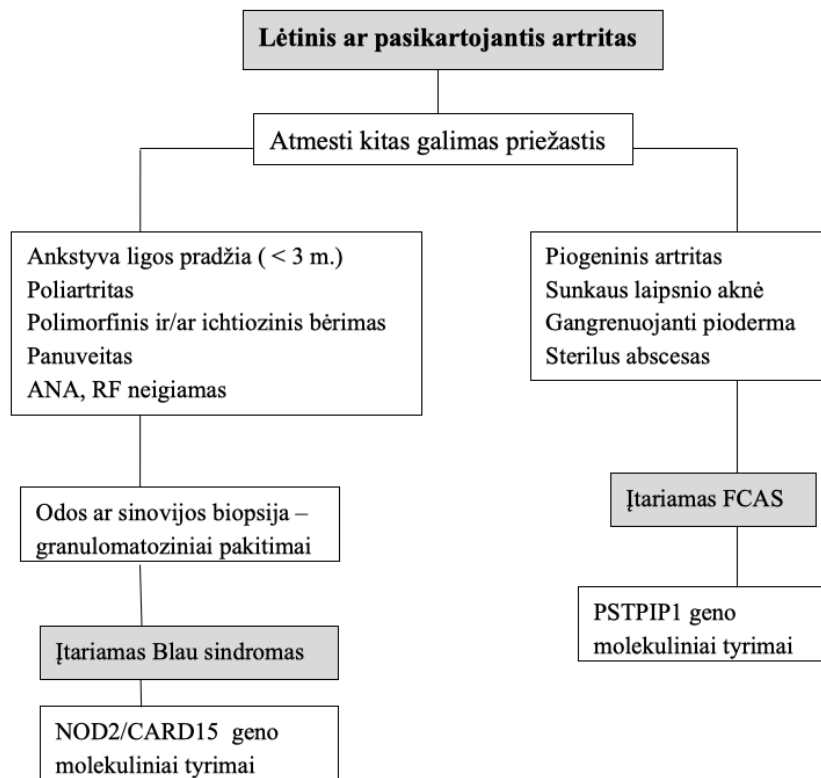


13 lentelė. Diferencinė diagnostika esant lėtiniam ar pasikartojančiam artritui (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)

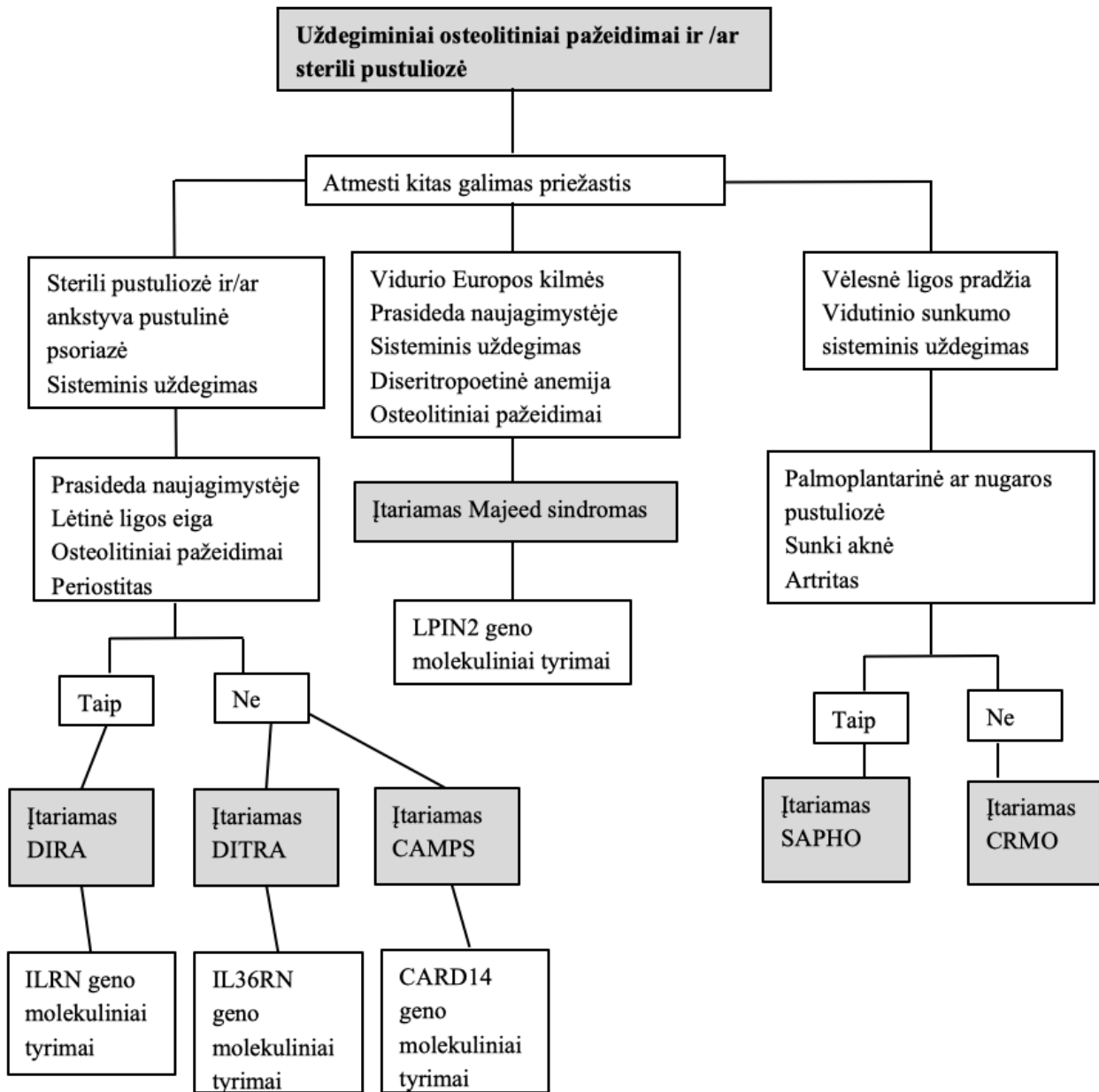
Monoartritas	Oligo- / poliartritas
Jaunatvinis idiopatinis artritas	Jaunatvinis idiopatinis artritas
Septinis artritas	Laimo ligos sukeltas artritas
Reaktyvus artritas	Reaktyvus artritas
Tuberkuliozinis artritas	Uždegiminė žarnyno liga
Hemofilija	Metabolinės ligos
Svetimkūnis	Jungiamojo audinio ligos (SRV, dermatomiozitas)
Kraujagyslių malformacijos	PAPA sindromas
Potrauminis artritas	Blau sindromas
Neoplastinės ligos	Monogeniniai autouždegiminiai sindromai (FMF, TRAPS, HIDS)
Vilonodulinis sinovitas	

Čia: sisteminė raudonoji vilkligė (SRV), piogeninio artrito, nekrotizuojančios piodermijos ir aknės sindromas (PAPA), šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoru nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS).

3 schema. Diferencinė diagnostika esant lėtiniam ar pasikartojančiam artritui (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)



4 schema. Diferencinė diagnostika esant uždegiminiams osteolitiniais pažeidimams / pustuliozei (adaptuota pagal 27 literatūros šaltinį)



4. LIGOS GYDYMAS

4.1. AUS gydymo tikslai

Išvengti paūmėjimo epizodų, sumažinti lėtinį uždegimą, normalizuoti augimą (jeigu galima sulėtinti augimą ir vystymąsi), išvengti antrinės amiloidozės ir kitų vėlesnių organų pažeidimo pasekmių. Pasiekus tikslus, pagerinama paciento gyvenimo kokybė. Daugumos pacientų diagnostikos ir gydymo taktika vis dar paremta gydančiojo gydytojo patirtimi (37).

Empirinė terapija gliukokortikoidais, kolchicinu ar interleukino-1 blokatoriais dažniausiai būna efektyvi (1).

Per pastaruosius du dešimtmečius AUL pradėjus gydyti biologiniais preparatais, nustatytas ryškus kliniškinis ir gyvenimo kokybės pagerėjimas (sumažėjo simptomų), palengvėjo ligos eiga (37).

4.2. Biologinė terapija

Biologiniai vaistai, kurių taikiniai yra ląstelės, citokinai ir imuninio atsako mediatoriai, yra pagrindiniai vaistai gydant AUL. Biologiniai vaistai taip pat veikia ir sumažina tarpinių uždegiminių mediatorių perteklių, kuris išsivystė dėl genetinių mutacijų įgimtoje imuninėje sistemoje (4 lentelė). Būtent uždegiminių mediatorių perteklius sukelia AUL. Svarbu apžvelgti šių vaistų vartojimo indikacijas, įvertinti saugumą ir efektyvumą (14 lentelė) (20).

**14 lentelė. Vaistai, naudojami gydant AUL pacientus (adaptuota pagal 20 literatūros šaltinį).
Vaistai skiriami vadovaujantis vaisto aprašu**

Generinis pavadinimas	Patvirtintos indikacijos	Veikimo mechanizmas
Adalimumabas	JIA (su entezitu susijęs artritas, poliartritas), psoriazė, Krono liga, reumatoidinis artritas, ankilozuojantis spondilitas, psoriazinis artritas, uveitas, opinis kolitas, supūliavęs hidradenitas (38).	Blokuoja TNF- α . Rekombinantinis žmogaus anti-TNF- α IgG1 monokloninis antikūnas mažina uždegiminį aktyvumą, sąveikaudamas su p55 ir p75, moduliuoja leukocitų migraciją (39).
Anakinra	Registruotas Europos Sąjungoje nuo 2002 metų. Skiriamas suaugusiesiems, sergantiems RA, ne jaunesniems kaip 8 mėnesių bent 10 kg sveriantiems pacientams, sergantiems CAPS (NOMID/CINCA, MWS, FCAS) arba Stilio liga (sJIA) (40, 41).	IL-1 receptoriaus antagonistas (rekombinantinis <i>Escherichia coli</i> produktas). Blokuoja IL-1 α ir β receptorių aktyvumą, konkurencingai slopindamas IL-1 prisijungimą prie IL-1 I tipo receptoriaus. IL-1 produkcija skatinama kaip atsakas į uždegiminį stimulą, dalyvauja fiziologiniuose uždegiminiuose ir imuniniuose atsakuose. IL-1 β svarbus pasireiškiant sisteminiam uždegimui ir NOMID (40).
Kanakinumabas	Registruotas Europos Sąjungoje nuo 2009 m.	Rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kurio taikinys – IL-1 β (42).

	JIA (42), CAPS (MWS, NOMID/CINCA, FCAS) TRAPS, HIDS/MKD, FMF, Stilio liga (43).	
Certolizumabas	Krono liga (20), RA, psoriazinis artritas, ankilozuojantis spondilitas, ašinis spondiloartritas, psoriazė (44).	Blokuoja TNF- α
Etanerceptas	RA, JIA, psoriazinis artritas, psoriazė, ankilozuojantis spondilitas, ašinis spondiloartritas (45).	TNF- α receptoriaus antagonistas (46).
Golimumabas	RA, JIA, ašinis spondiloartritas, ankilozuojantis spondilitas, psoriazinis artritas, opinis kolitas (47).	Blokuoja TNF- α
Infliksimabas	RA, Krono liga, opinis kolitas, ankilozuojantis spondilitas, psoriazinis artritas, psoriazė, JIA (44).	Rekombinantinis žmogaus monokloninis anti-TNF- α antikūnas, dėl kurio išvengiama sinovijos ir žarnyno uždegimo blokuojant TNF- α (49).
IFN-β 1a	Išsėtinė sklerozė	Taikinys – 1 tipo IFN
IFN-β 1b	Išsėtinė sklerozė	Taikinys – 1 tipo IFN
Rilonaceptas	Kriopirinopatijos (FCAS, MWS) (21).	IL-1 receptoriaus antagonistas. Blokuoja IL-1 β veikimą, susijungdamas su juo ir neleisdamas susijungti su receptoriais (21).
Tocilizumabas	RA, JIA, sisteminis JIA, gigantinių ląstelių arteritas (50).	Blokuoja IL-6 receptorių
Tofacitinibas	RA, psoriazinis artritas, opinis kolitas (51). Gydant JIA tiriamas saugumas ir efektyvumas vaikų populiacijoje (2–18 m. vaikų), kol kas tyrimai atliekami 3 fazėje (52). Taip pat galima skirti alopecijai gydyti (53).	Blokuoja Janus kinazės-STAT kelią
Ruksolitinibas	Tikroji policitemija, mielofibrozę (54), Aicardi-Goutieres sindromas (55). Vaikų populiacijoje naudojamas gydant transplantato prieš šeimininką ligą (56).	Inhibuoja Janus kinazes: JAK1, JAK2, taip sumažinamas citokinų, augimo faktorių kiekis, slopinama hemopoezė ir imuninė funkcija (57).
Baricitinibas	Gydant RA (58), interferonopatijas. Gydant baricitinibu monogenines interferonopatijas (CANDLE, SAVI ir kitus AUS) gautas geras kliniškinis atsakas, sumažėjo uždegimas. Kol kas dar atliekami detalesni tyrimai saugumui ir efektyvumui įvertinti (59). Atliekami kliniškiniai tyrimai su vaikais ir suaugusiaisiais gydant atopinį dermatitą (60).	Blokuoja Janus kinazės-STAT kelią (61).
Ustekinumabas	Skiriamas gydant plokštelinę psoriazę, psoriazinį artritą, Krono ligą (62). Naudojamas Krono ligai gydyti	IL-12/IL23 žmogaus IgG1 κ monokloninis antikūnas. IL-12 ir IL-23 svarbūs uždegiminiuose ir imuninės sistemos atsakuose (NK ląstelių

	vaikų populiacijoje, tačiau trūksta saugumo ir efektyvumo tyrimų (63).	aktyvacijoje, CD4+ T ląst. diferenciacijoje ir aktyvacijoje) (64).
Rituksimabas	Ne Hodžkino limfoma, lėtinė limfocitinė leukemija, RA, granuliozė ir poliangitas, mikroskopinis poliangitas (65), Rasmuseno encefalitas, imuninė trombocitopeninė purpura (66).	Žmogaus monokloninis antikūnas, kuris jungiasi su CD20 antigenu ir taip sukelia komplemento arba antikūnų inicijuotą citolizę (66).
Abataceptas	RA, psoriazinis artritas, JIA (poliartritas) (67).	Selektyvus kostimuliacijos reguliatorius. Inhibuoja T ląstelių (T limfocitų) aktyvaciją, prisijungdamas prie CD80 ir CD86 ant antigeną pristatančių ląstelių, dėl to blokuojama CD28 sąveika tarp antigeną pristatančių ląstelių ir T ląstelių (68).
Kolchicinas	Podagra, FMF (69)	Inhibuoja β-tubulino polimerizaciją. Sąveikauja su inflamazoma, kuri skatina IL-1β aktyvaciją (70).

Čia: jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA), tumoro nekrozės faktorius (TNF), imunoglobulinas (Ig), kriopirinopatijos (CAPS), šeiminis šalčio autouždegiminis sindromas (FCAS), Muckle-Wells sindromas (MWS), naujagimiams prasidedanti daugiasistemė uždegiminė liga (NOMID), lėtinis uždegiminis neurologinis, odos, sąnarių sindromas (CINCA), sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (sJIA), reumatoidinis artritas (RA), interleukinas (IL), šeiminė Viduržemio jūros karštinė (FMF), su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriu susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS), interferonas (IFN), lėtinis, atipinis, neutrofilinis dermatitas su lipodistrofija (CANDLE), su STING geno mutacija susijusi vaskulopatija, pasireiškianti kūdikystėje (SAVI), natūralūs kileriai (NK).

4.3. Europos vaikų reumatologų bendrosios informacijos prieigos ir centro (angl. *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe, SHARE*) gydymo rekomendacijos

Kadangi AUL sergančių pacientų nėra daug, o įrodymais pagrįstų gydymo rekomendacijų trūksta, šių ligų valdymas daugiausia pagrįstas gydytojo patirtimi. Nauji efektyvūs vaistai jau prieinami, tačiau svarbu anksti diagnozuoti ir pradėti gydymą, norint išvengti rimto organų pažeidimo. Aiškios rekomendacijos gydytojams padėtų rūpintis šiomis retomis ligomis sergančiais pacientais. Tuo tikslu 2012 metais SHARE organizacija nusprendė pateikti bendrąsias AUL diagnostikos, gydymo ir stebėsenos rekomendacijas. Kol kas pateiktos tik 3 dažniausiai pasireiškiančių ligų (CAPS, TRAPS, MKD) gydymo rekomendacijos (15 lentelė).

15 lentelė. CAPS, TRAPS ir MKD gydymo rekomendacijos pagal SHARE (8)

Gydymo principai	L	S	Sutinka (proc.)
CAPS gydymas			

IL-1 blokatoriai tinka visoms CAPS priklausančioms ligoms bet kokiame amžiuje.	1B-2A	A-B	94,4
Esant aktyviai ligai, ilgalaikis gydymas IL-1 blokatoriumi turi būti skiriamas kiek galima anksčiau, norint išvengti organų pažeidimo.	2B	B	100
Nėra įrodymų, kad gydant CAPS efektyvūs būtų ligą modifikuojantys vaistai ar kiti biologinės terapijos preparatai, išskyrus IL-1 blokatorių.	4	D	94,4
Simptominiam papildomam gydymui galima skirti trumpą kursą NVNU arba GKK, bet jie neturėtų būti naudojami kaip pirminė ilgalaikė terapija.	3, 4	C, D	100
Papildoma terapija, kaip fizioterapija, ortopediniai priedai, klausos aparatai, rekomenduojami pagal poreikį.	4	D	100
TRAPS gydymas			
NVNU gali palengvinti simptomus ligai paūmėjus.	3	D	100
Trumpalaikis GKK vartojimas su arba be NVNU gali pagreitinti ir palengvinti paūmėjimų baigtį.	3	C	100
Teigiamas GKK poveikis laikui bėgant gali mažėti, todėl gali reikėti padidinti dozes, norint sulaukti gero atsako.	3	C	100
IL-1 blokatoriai efektyvūs didžiajai daliai sergančiųjų TRAPS.	2B	B	100
Etanerceptas gali būti efektyvus kai kuriems pacientams, bet efektyvumas laikui bėgant gali mažėti.	2B	C	93,8
Dažnų paūmėjimų metu, su arba be subklinikinio uždegimo tarp jų, rekomenduojama tęsti gydymą IL-1 blokatoriumi arba etanerceptu, o tai gali sumažinti GKK dozes.	2B-3	C	100
Jeigu IL-1 inhibitorius, skiriamas adekvačiomis dozėmis, yra neefektyvus arba blogai toleruojamas, reikia apsvarstyti gydymo keitimą – taikyti etanerceptą ar kitą IL-1 blokatorių. Be to, jei etanerceptas neefektyvus ar blogai toleruojamas, reikėtų apsvarstyti gydymo keitimą IL-1 blokatoriumi.	4	D	100
Nors aprašyta keletas teigiamų atvejų, bet anti-TNF monokloninių antikūnų vartoti gydant nepatariama dėl galimo žalingo efekto.	3	C	100
MKD gydymas			
NVNU gali palengvinti simptomus paūmėjimų metu.	3	C	100
Trumpalaikis GKK vartojimas su arba be NVNU gali pagreitinti ir palengvinti paūmėjimų baigtį.	3	C	100

Kolchicinas ar statinai nėra veiksmingi, todėl juos vartoti nerekomenduojama.	3	C	100
Trumpalaikis IL-1 blokatoriaus vartojimas gali būti efektyvus trumpinant ir lengvinant uždegimo paūmėjimus, mažinant ar išvengiant GKK nepageidaujamų reakcijų.	2B	C	100
Dažnų paūmėjimų metu ir (arba) su subklinikinio uždegimu tarp jų rekomenduojama tęsti gydymą IL-1 blokatoriumi arba etanerceptu, nes tai gali sumažinti GKK dozes.	2B-3	C	93,3
Jeigu IL-1 inhibitorius, skiriamas adekvačiomis dozėmis, yra neefektyvus arba blogai toleruojamas, reikia apsvarstyti gydymo keitimą kitu IL-1 blokatoriumi arba kitu biologiniu vaistu (įskaitant TNF- α blokatorius ar IL-6 blokatorių). Taip pat, jei TNF- α blokatorius neefektyvus ar blogai toleruojamas, reikėtų apsvarstyti gydymo keitimą kitu biologiniu vaistu (įskaitant IL-1 ar IL-6 blokatorių).	4	D	100
Kai kuriais atvejais, kai ligos eiga sunki, liga atspari gydymui, dažnai pasikartojanti, gyvenimo kokybė labai prasta, rekomenduojama apsvarstyti alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos atlikimo galimybę.	3	D	93,3

Čia: L – įrodymų lygmuo, 1B – atsitiktinių imčių, kontroliuojamas tyrimas, 2A – kontroliuojamas tyrimas be randomizacijos, 2B – kvaziekperimentinis tyrimas, 3 – aprašomasis tyrimas, 4 – ekspertų nuomonė; S – rekomendacijų stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 bei 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 bei 4 lygmenų. Sutinka – procentalus skaičius ekspertų, kurie per susitikimo metu paskutinį balsavimą pritarė rekomendacijoms. Interleukinas (IL), Europos vaikų reumatologų bendroji informacijos prieiga ir centras (SHARE), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), gliukokortikoidai (GKK), kriopirinopatijos (CAPS), su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), mevalonatinazės trūkumas (MKD).

4.4. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka

Knygoje *Textbook of autoinflammation* Philipas J. Hashkesas ir kiti autoriai apžvelgia AUS gydymą. Skiriami šie vaistai: anakinra, kanakinumabas, kolchicinas, kortikosteroidai, etanerceptas (6).

Peteris A. Nigrovicius ir kiti autoriai straipsnyje pateikia išvadas, kad IL-1 blokatoriai efektyvūs daugumos AUS atvejų, tačiau TNF- α receptoriaus blokavimas turi poveikį tik kai kuriems AUS, tokiems kaip TRAPS, CRMO. Ligos, sukeltos interferono pokyčių, gali turėti atsaką į tarpląstelinės Janus kinazės baltymų (reguliuoja INF veikimą) blokavimą (1).

Ricardo A. G. Russo ir kitų autorių straipsnyje „Monogeniniai autouždegiminiai sindromai“ (37) apžvelgia AUS gydymo galimybes. Kolchicinas (pirmo pasirinkimo vaistas gydant FMF) sumažina abi grandis: paūmėjimo epizodus ir amiloidozės išsivystymo riziką (71). Sisteminiai kortikosteroidai efektyvūs paūmėjimo atakų (karščiavimo) metu pacientams, sergantiems TRAPS, MKD, Blau sindromu, tačiau nuolatinis steroidų skyrimas dažniausiai sukelia toksiškumą (72). Simvastatinas sumažina karščiavimo atakas suaugusiesiems, sergantiems MKD (73). Kadangi IL-1 β yra svarbiausias AUS patogenezėje, buvo sukurtos įvadinės strategijos, kaip IL-1 antagonistai galėtų padėti pacientams, sergantiems AUS. Pacientams, sergantiems CAPS ir DIRA, geriausias efektas pasireiškia vartojant anakinrą (IL-1 receptoriaus antagonistą), kanakinumabą (ilgiau veikiančią monokloninę antikūną prieš IL-1 β), rilonceptą (taikiny – IL-1R1/IL-R papildomas receptorius), todėl, remiantis keletu atvejų ir kontroliniais tyrimais, pastarieji vaistai patvirtinti kaip tinkami gydyti CAPS (37, 74). IL-1 antagonistų saugumo ir efektyvumo gydant kitus AUS tyrimai tęsiasi. Jų efektyvumo klinikiniais atvejais, gydant pacientus, sergančius TRAPS, MKD, atsparia FMF, Blau ir PAPA sindromais, padaugėjo (43–47), tačiau nemaža pacientų grupė nereagavo į gydymą IL-1 blokatoriais. Tokiu atveju labiausiai tiko gydymas TNF- α receptoriaus blokatoriais. Tocilizumabas (IL-6 receptoriaus antagonistas) efektyviai vartojamas gydant TRAPS (84). IFN- α rekomenduotas kaip alternatyvi terapija kolchicinui atspariems pacientams, sergantiems FMF (85, 86). Atliekami Janus kinazės inhibitorių klinikiniai tyrimai, gydant CANDLE sindromu sergančius pacientus (87, 88). Visi biologiniai vaistai siejami su nepageidaujamais reiškiniais, gydantis gydytojas turėtų neužmiršti oportunistinių infekcijų išsivystymo galimybės. Taip pat svarbu dalyvauti tyrimuose, kuriuose registruojami pacientai, vartojantys biologinius vaistus: taip galima monitoruoti ir anksti pastebėti galimą vaisto toksiškumą (37).

Sezos Ozeno ir kitų autorių straipsnyje „Eurofever projektas: siekiant geresnės AUS priežiūros“ (3) apžvelgiami Eurofever registro pateikiami AUS gydymo duomenys.

Pacientams (sergantiems FMF), esant blogam atsakui į kolchiciną (2 mg/dieną) arba netoleruojant kolchicino, paskyrus anakinrą pasiekta visiška remisija (89).

TRAPS įrodymais pagrįsto gydymo nėra. NVNU ir GKK veiksmingi lengvesnėms TRAPS formoms (3). Etanercepto veiksmingumas įrodytas tik kelių apžvelgtų atvejų tyrime (90), o infliksimabas pablogina ligos eigą (91). Preliminariose studijose anakinros efektyvumas didelis. Naujos perspektyvios randomizuotos kontrolinės studijos apie anti-IL-1 β vaistus dar atliekamos, pradiniais duomenimis, monokloniniai antikūnai prieš IL-1 β (canakinumabą) labai efektyvūs gydant tiek suaugusiųjų, tiek vaikų TRAPS.

Gydant CAPS gautas geras atsakas į IL-1 blokavimą. Pirmasis išbandytas IL-1 receptoriaus antagonistas – anakinra (92–94). Efektyvūs ir anti-IL-1 β vaistai: vartojant kanakinumabą, > 95 proc. pacientų visišką remisiją pasiekė per 4 sav. (95). Gydant CAPS sergančius pacientus rilonceptu taip pat gautas geras atsakas (96–98).

PAPA sindromas efektyviai gydomas vietiniais ir sisteminiais kortikosteroidais, etanerceptu (99), anakinra (100, 101).

Blau sindromo gydymo efektyvumo studijos dar atliekamos, dažniausiai skiriami kortikosteroidai, imunosupresiniai vaistai, anti-TNF antikūnai (102), talidomidas (103).

Gydant CRMO pirmas pasirinkimas – NVNU skausmui malšinti (104). Kortikosteroidų ir imunosupresinių vaistų efektyvumas nepasitvirtino, aminobifosfonatai efektyvūs, tačiau trūksta detalesnių studijų apie kanakinumabo ir anakinros efektyvumą (105, 106).

PFAPA sindromo atakos sėkmingai gydomos peroraliniu gliukokortikoidu. Dviejuose randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose pasitvirtino tonzilektomijos atlikimas, siekiant išvengti PFAPA atakų pasikartojimo (107).

Sophie Georgin-Lavialle ir kitų autorių straipsnyje „Autouždegiminių ligų naujovės“ (108) teigiama, kad kolchicinas efektyvus gydant FMF. Gydant CAPS efektyviausias yra anti-IL-1, visiškai kontrolė pasiekta daugiau nei 90 proc. pacientų. Gydant kitus retus AUS, IL-1 blokavimas ne visada efektyvus. Gydant inflamomasomatijas pirmiausia skiriami anti-IL-1 vaistai; nepasiekus pakankamo efektyvumo, skiriami IL-6 ar TNF- α blokuojantys vaistai. Pastarasis labai efektyvus gydant ADA2 trūkumą. AUS kartais gali pasireikšti kartu su imunodeficitais, tada svarbu įvertinti biologinės terapijos galimybes, prireikus skirti intraveninę imunoglobuliną (IVIG) ar net atlikti kaulų čiulpų transplantaciją. Taigi gydant AUS svarbus daugiadisciplinis aptarimas parenkant gydymo strategiją (108).

4.5. Kiti gydymo metodai

Pacientams, kuriems įprastas gydymas neveiksmingas, rekomenduojami alternatyvūs rinkoje registruoti vaistiniai preparatai. Sprendimą dėl alternatyvaus gydymo indikacijų, vaistinio preparato parinkimo, gydymo režimo ir intensyvumo sprendžia tretinio lygio ASPI gydytojas vaikų reumatologas.

5. AUTOUŽDEGIMINIŲ LIGŲ GYDYMO KOMPLIKACIJOS

Kai kuriems pacientams, sergantiems sunkios formos AUL, gydymas yra reikalingas norint palengvinti ligos eigą ir sumažinti mirtingumo riziką. Būtina atkreipti dėmesį į galimą biologinių preparatų toksiškumą. Infekcijų, karcinogenezės indukcijos, autoantikūnų formavimosi, demielinizacijos išvystymo rizika siejama su visais biologiniais vaistais. Gali išsivystyti infuzijos arba injekcijos vietinės reakcijos, kitos praeinančios nepageidaujamos reakcijos: kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, kraujo ląstelių sumažėjimas, lipidų apykaitos sutrikimai. Nepageidaujamų reakcijų dažnį sumažina tinkamos dozės parinkimas, premedikacijos skyrimas.

5.1. Infekcijos

Biologiniai vaistai sukelia įvairaus laipsnio imunosupresiją, todėl padidėja oportunistinių infekcijų rizika: virusinių, grybinių, atipinių bakterinių (tuberkuliozės) ir su prionais susijusios komplikacijos (multifokalinė leukoencefalopatija). Norint sumažinti riziką, prieš paskiriant biologinę terapiją reikėtų atlikti infekcijos žymenų tyrimus (hepatito B, C, ŽIV) (109, 110). Be to, prieš skiriant biologinius vaistus ir juos vartojant, siekiant užkirsti kelią tuberkuliozės reaktyvacijai, atliekami tyrimai tuberkuliozei identifikuoti (111–113).

5.2. Neoplastinės ligos

Sergant RA, psoriaziniu artritu, JIA, Krono liga, padidėja piktybinių susirgimų rizika (114). Atlikus studijas ir palyginus sergančiųjų reumatinėmis ligomis ir vartojančiųjų biologinius vaistus bei nevartojančiųjų biologinių vaistų grupes, sergamumo piktybinėmis ligomis dažnis nesiskyrė. Be to, pacientams, kuriems buvo diagnozuotas pirminis piktybinis procesas, biologinės terapijos paskyrimas nepadidina piktybinės ligos recidyvo tikimybės (115, 116).

5.3. Demielinizacija

Inhibuojantys TNF- α vaistai didina demielinizacijos riziką, nes stabdomas oligodendrocitų augimas. Blokuojant tik vieną TNF- α receptorių (TNFR1), demielinizacijos rizika sumažėtų (117).

5.4. Žmogaus antichimerinių antikūnų ir autoantikūnų susidarymas

Kuo daugiau į žmogaus panašių monokloninių antikūnų vartojama, tuo didesnė tikimybė, kad susidarys antichimeriniai antikūnai (109, 118). Pastarieji galimai yra atsakingi už didesnę nepageidaujamų reakcijų dažnį, sumažėjusį gydymo biologiniais vaistais efektyvumą. Atlikus tyrimus nustatytas sumažėjęs infliksimabo efektyvumas, aptikti antichimeriniai antikūnai kraujyje gydant Krono liga ir RA sergančius pacientus (109–111).

Pacientams, kurie vartoja biologinius vaistus, formuojasi autoantikūnai. Susiformavę antichimeriniai antikūnai gali lemti klaidingai teigiamus autoantikūnų rezultatus (antinuklearinių antikūnų) (120). Autoantikūnai gali inicijuoti autoimuninės ligos pradžią (109, 122).

Kuo daugiau vartojama į žmogaus panašių monokloninių antikūnų, tuo didesnė tikimybė, kad susidarys antichimeriniai antikūnai (109, 118). Pastarieji galimai yra atsakingi už didesnę nepageidaujamų reakcijų dažnį, sumažėjusį gydymo biologiniais vaistais efektyvumą. Atlikus tyrimus nustatytas sumažėjęs infliksimabo efektyvumas, aptikti antichimeriniai antikūnai kraujyje, gydant Krono liga ir RA sergančius pacientus (109–111).

Pacientams, kurie vartoja biologinius vaistus, formuojasi autoantikūnai. Susiformavę antichimeriniai antikūnai gali lemti klaidingai teigiamus autoantikūnų rezultatus (antinuklearinių antikūnų) (120). Autoantikūnai gali inicijuoti autoimuninės ligos pradžią (109, 122).

6. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA

Nustačius AUL diagnozę, tretinio lygio ASPĮ gydytojas vaikų reumatologas kas 3–6 mėn. turi įvertinti paciento būklę (dėl tolesnių vizitų poreikio sprendžia gydantis gydytojas), pateikti pacientui išrašą (forma 027/a), nurodyti tikslią diagnozę ir rekomenduojamą gydymo būdą.

Tolesnį stebėjimą, vadovaujantis tretinio lygio ASPĮ vaikų reumatologo pateiktomis rekomendacijomis, vykdo bendrosios praktikos gydytojai ir kiti gydytojai specialistai, prižiūrintys pacientus, sergančius AUL.

Pateikiame AUL priežiūros principus pagal SHARE (16, 17 lentelės).

16 lentelė. Rekomendacijos AUL priežiūrai pagal SHARE (adaptuota pagal 8 literatūros šaltinį)

Pagrindiniai principai	L	S	Sutinka
Pacientai, sergantys AUL, turi būti prižiūrimi daugiadisciplinės komandos tretinio lygio pediatrijos centre, kuriame būtų galima sulaukti genetikų konsultacijos ir ištyrimo	4	D	100 proc.
Pacientai, sergantys AUL, turi būti prižiūrimi atsižvelgiant į bendrą paciento ir jo šeimos priimtą sprendimą bei daugiadisciplinės komandos nuomonę.	4	D	100 proc.
Gydymo tikslai: <ul style="list-style-type: none"> • ankstyva ir greita ligos aktyvumo kontrolė • ligos ir gydymo sukeltų padarinių prevencija • galimybė dalyvauti kasdienėje veikloje • pagerinti nuo ligos priklausančią gyvenimo kokybę 	4	D	100 proc.
Pacientai, sergantys AUL, turi gauti psichosocialinį palaikymą ir pagalbą.	4	D	100

Čia: L – įrodymų lygmuo; 4 – ekspertų nuomonė; S – rekomendacijų stiprumas; D – paremta 4 (ekspertų nuomonės) lygio įrodymais. Sutinka – procentalus skaičius ekspertų, kurie susitikimo metu per paskutinį balsavimą pritarė rekomendacijoms.

17 lentelė. CAPS, TRAPS ir MKD sergančiųjų priežiūros rekomendacijos (adaptuota pagal 8 literatūros šaltinį)

Bendrieji monitoringo principai	L	S	Sutinka (proc.)
AUL sergančiųjų ligos aktyvumo ir padarytos žalos priežiūra ir stebėjimas yra labai svarbūs ir turi būti atliekami reguliariai.	4	D	93,8
Apsilankymų dažnis turi priklausyti nuo ligos sunkumo ir aktyvumo.	4	D	93,8
AUL ligos aktyvumo indeksas (angl. AIDAI) yra patvirtintas ligos eigos stebėjimo rodiklis ir turėtų būti taikomas klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems TRAPS ir MKD, stebėti.	2B	B	100
Gydytojai turi apgalvoti ir kitas priežastis (pvz., infekciją), kai uždegiminės atakos pacientui pasireiškia atipiškai.	4	D	100
Prieš gydymą biologine terapija reikia apvarstyti vaiko skiepijimo galimybes gyvomis ir inaktyvuotomis vakcinomis. Nėra pakankamai duomenų apie gyvų vakcinų skiepijimo saugumą pradėjus biologinę terapiją.	4	D	100
CAPS sergančiųjų priežiūra			
Į šią priežiūrą įeina: <ul style="list-style-type: none"> • bendra fizinė apžiūra, ypač raumenų ir skeleto sistemos ir neurologinis ištyrimas, taip pat vaiko augimo ir vystymosi įvertinimas • BKT ir uždegiminių rodiklių, kaip CRP ir serumo amiloido A (SAA) kiekio atlikimas, jei įmanoma • ligos aktyvumas naudojant patvirtintą rodiklį (AIDAI) • klausos (audiograma) ir regos tyrimai • ištyrimas dėl proteinurijos • ligos poveikio gyvenimo kokybei, funkcinėms ir socialinėms funkcijoms vertinimas 	4	D	100
Sunkesnėmis ligos formomis sergantiems asmenims turėtų būti papildomai atliekama ir įvertinama: <ul style="list-style-type: none"> • kognityvinės funkcijos • liumbalinė punkcija (spaudimas, ląstelių ir baltymo kiekis) • kaulų MRT, skeleto rentgenogramos 	4	D	100

<ul style="list-style-type: none"> • smegenų MRT, įskaitant vidinės ausies įvertinimą 			
TRAPS sergančiųjų priežiūra			
<p>Į šią priežiūrą įeina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendra fizinė apžiūra, vaiko augimo ir vystymosi įvertinimas • BKT ir uždegiminių rodiklių, kaip CRB ir SAA kiekio atlikimas, jei įmanoma • ligos aktyvumo nustatymas taikant patvirtintą rodiklį (AIDAI) • ištyrimas dėl proteinurijos • ligos poveikio gyvenimo kokybei, funkcinėms ir socialinėms funkcijoms vertinimas 	4	D	100
<p>Sunku vertinti R92Q ir P46L sekvenacijos svarbą ir reikšmingumą. Pastarųjų didelis skaičius aptinkamas ir sveikų žmonių grupėje, ir jų patogeniškumas ir reikšmingumas išlieka ginčytinas. Kai kuriems tirtiesiems pasireiškia TRAPS klinikiniai požymiai, nors kartais karščiavimo epizodai trumpesni ir (arba) dažnesni.</p>	2B	B	100
<p>Pacientams, kuriems nustatytos R92Q ir P46L mutacijos, serga lengvesne ligos forma, būdinga geresnė prognozė, žemesnė amiloidozės išsivystymo rizika, pagerėjimas sergant, nei turintiems struktūrinę TNFRSF1A mutaciją.</p>	1B	B	89,5
<p>Pacientams, kuriems būdingas lėtinis, persistuojantis ligos aktyvumas, tikėtina didesnė tikimybė, kad išsivystys AA amiloidozė.</p>	2B	B	100
Sergančiųjų MKD priežiūra			
<p>Į šią priežiūrą įeina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendra fizinė apžiūra, vaiko augimo ir vystymosi įvertinimas • BKT ir uždegiminių rodiklių, kaip CRB ir SAA kiekio kraujyje nustatymas, jei įmanoma • ligos aktyvumas, nustatomas taikant patvirtintą rodiklį (AIDAI) • ištyrimas dėl proteinurijos ir hematurijos • oftalmologinis ištyrimas • ligos poveikio gyvenimo kokybei, funkcinėms ir socialinėms funkcijoms vertinimas 	4	D	87,5
<p>Sunkesnės formos liga sergantiesiems turėtų būti papildomai atliekama ir įvertinama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kognityvinės funkcijos • raumenų ir kepenų fermentai • specifinis neurologinis ištyrimas 	4	D	100

Be infekcijos, gydytojai visada turi pagalvoti apie galimą makrofagų aktyvacijos sindromą pacientams, sergantiems MKD.	3	C	100
--	---	---	-----

Čia: L – įrodymų lygmuo, 1B – prospektyvinis kohortinis tyrimas, esant pakankamam sekimui, 2B – retrospektyvinis kohortinis tyrimas ar prospektyvinis su nepakankamu sekimu, 3 – nenuoseklus ar ribotas kohortinis tyrimas, 4 – atvejų aprašymai ar ekspertų nuomonė; S – rekomendacijų stiprumas, A – paremtos 1 įrodymų lygmeniu, B – paremtos 2 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 lygmens, C – paremtos 3 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 1 ir 2 lygmenų, D – paremtos 4 įrodymų lygmeniu arba išvestos iš 3 ir 4 lygmenų. Sutinka procentalus skaičius ekspertų, kurie susitikimo metu per paskutinį balsavimą pritarė rekomendacijoms. Autoždegiminiai sindromai (AUS), kriopirinopatijos (CAPS), su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriumi susiję periodiniai karščiavimai (TRAPS), mevalonatinazės trūkumas (MKD).

7. SKIEPAI

Vakcinacija gali išprovokuoti AUL paūmėjimą ar pradžią (1).

Atliktoje studijoje apie vakcinų saugumą sergant CAPS pabrėžiama, kad reikia įvertinti riziką atliekant vakcinaciją (ypač pneumokokinės vakcinos) sergant AUL (123). Tirti pacientai, sergantys CAPS (FCAS, MWS, NOMID), kuriems buvo atlikta vakcinacija (pneumokokinė, gripo, stabligės) prieš skiriant gydymą biologiniais preparatais. Daugumai pasireiškė vidutinio sunkumo arba sunkios nepageidaujamos reakcijos, didesnė rizika pneumokokinės pneumonijos. Kitame tyrime tirti pacientai, sergantys CAPS ir vartojantys kanakinumabą bei paskiepyti prieš tai išvardytomis vakcinomis; jiems pasireiškė sunkios ir labai sunkios nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip pneumonija, meningitas, celiulitas ar CAPS paūmėjimo išprovokavimas (124).

EULAR rekomendacijose teigiama, kad vakcinacijas reikia atlikti prieš skiriant biologinę terapiją, kadangi vartojant biologinius vaistus skiepyti gyvomis vakcinomis nerekomenduojama (124, 125). Pabrėžiama, kad diagnozavus AUL svarbu kuo anksčiau sudaryti individualų skiepų planą. Be to, EULAR patvirtino, kad negyvomis vakcinomis galima skiepyti sergančiuosius AUL, kurie vartoja sisteminius GKK ir NVNU, vaikų populiacijoje ir anti-TNF α vartojančiuosius (127, 128). Vaikus, sergančius AUL, EULAR rekomenduoja skiepyti gripo, *Haemophilus influenzae B*, pneumokokine ir meningokokine vakcinomis (128). Apie negyvų vakcinų skyrimą imunoterapijos metu sergant AUL yra skirtingų nuomonių, tačiau pabrėžiama, kad reikia imtis atsargumo priemonių prieš skiriant vakcinaciją ir būtinai pasverti galimą naudą ir žalą (123, 124, 127).

8. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS

PRINTO organizacijos iniciatyva parengti AUL aprašai tėvams / pacientui: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/LT/intro>.

9. PRIEDAI

- 1 PRIEDAS. Periodinių autouždegiminių sindromų stebėjimo ir priežiūros lapas (129)**
- 2 PRIEDAS. Autouždegiminių sindromų aktyvumo indekso vertinimas (129)**
- 3 PRIEDAS. Paciento dienoraštis**

1 PRIEDAS

PERIODINĖS AUTOUŽDEGININĖS LIGOS

Gydytojo forma

Paciento kodas / vardas pavardė:

Lytis: M V

Gimimo data

Tėvas serga Taip Ne

Motina serga Taip Ne

Tautybė

Liga Mutacija.....

Amžius pirmojo karščiavimo priepuolio metu.....

Paskutinės apžiūros data

Pirmojo karščiavimo priepuolio aprašymas:

Vidutinė priepuolio trukmė (dienomis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperatūra >38,5°C	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		
Priepuolių skaičius per metus					
Intervalai be karščiavimo					
Periodiniai reguliarūs	<input type="checkbox"/>		Nereguliarūs <input type="checkbox"/>		
Vidutinė trukmė (dienomis)				
Šaltkrėtis karščiuojant	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		
Ar buvo karščiavimo priepuolių vasaros metu	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		

Paskutinio karščiavimo priepuolio aprašymas:

Vidutinė priepuolio trukmė (dienomis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temperatūra >38,5°C	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		
Priepuolių skaičius per metus					
Intervalai be karščiavimo					
Periodiniai reguliarūs	<input type="checkbox"/>		Nereguliarūs <input type="checkbox"/>		
Vidutinė trukmė (dienomis)				
Šaltkrėtis karščiuojant	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		
Ar buvo karščiavimo priepuolių vasaros metu	Taip <input type="checkbox"/>		Ne <input type="checkbox"/>		

SU KARŠČIAVIMU SUSIJĘ SIMPTOMAI

Odos ir gleivinių

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Aftinis stomatitas				

Genitalijų aftinės opos				
Burnos pažeidimai, panašūs į herpetinius				
Eksudacinis faringitas				
Eriteminis faringitas				
Konjunktyvitas				
Periorbitalinė edema				
Makulopapulinis bėrimas*				
Panašus į rožės bėrimą*				
Urtikarinis bėrimas*				
Šaltoji urtikarija*				
Pseudofolikulinis bėrimas*				
Kita.....				
.....				

*Aprašyti bėrimo lokalizaciją

.....

.....

Judėjimo sistema

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Artralgija				
Mialgija				
Monoartritas*				
Oligoartritas* (≤ 4 sąnarių)				
Poliartritas* (>4 sąnarių)				
Kita.....				
.....				

*Aprašyti lokalizaciją

.....

.....

Akių pažeidimas

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Periorbitalinė edema				
Konjunktyvitas				
Periorbitalinis skausmas				
Kita.....				
.....				

Virškinimo trakto sistema

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Pilvo skausmas				
Peritonitas				
Vidurių užkietėjimas				
Viduriavimas				
Vėmimas				
Kita.....				
.....				

Limfoidinė sistema

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Limfadenopatija*				
Limfmazgių skausmas				
Splenomegalija				
Kita.....				
.....				

*Aprašyti lokalizaciją

.....

.....

Širdies ir plaučių sistemos

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Krūtinės skausmas				
Pleuritas*				
Perikarditas**				
Kita.....				
Dokumentuota rentgeno nuotrauka*		Taip <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>	
Dokumentuota širdies echoskopija**		Taip <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>	

Kitas pasireiškimas

	Visada	Dažnai	Kartais	Niekada
Galvos skausmas				
Nuovargis				
Kita.....				

2 PRIEDAS

Autouždegiminių ligų aktyvumo indekso vertinimas (129)

Antropologiniai duomenys

Ligai prasidėjus (data)Svoris kg (procentilėmis), ūgis cm
(procentilėmis)

Stebėjimo laikotarpis (data)Svoris kg (procentilėmis), ūgis cm
(procentilėmis)

Infekcinės ligos

Normalus dažnis ir sunkumas Taip Ne

Sunkios infekcijos Taip Ne

Aprašymas.....

Kiti patologiniai įvykiai (kitos ligos, operacijos, komplikacijos):

Data..... Aprašymas

Data..... Aprašymas

Data..... Aprašymas

Data..... Aprašymas

Data..... Aprašymas

Amiloidozė

Sergantys šeimos nariai: Taip Ne (aprašymas.....)

Serumo amiloidas A: Normalus Patologinis mg/L (Paskutinio tyr. data.....)

Šlapimo tyrimas: Normalus Patologinis (Paskutinio tyr. data.....)

Paros proteinurija: Normalus Patologinis g/24 val. (Paskutinio tyr. data.....)

Ligos vertinimas per pastaruosius metus

Gdytojo: Stabili Gerėjanti Blogėjanti

Paciento: Stabili Gerėjanti Blogėjanti

Tėvų: Stabili Gerėjanti Blogėjanti

GYDYMAS

Karščiavimo priepuolių metu:

Yra atsakas į

• NVNU

 Taip

 Ne

 Dalinis

Vaistas, dozė.....

Užrašai.....

• Steroidiniai vaistai

 Taip

 Ne

 Dalinis

Vaistas, dozė.....

Visa steroidų dozė paskutinių dviejų priepuolių metu (Prednisolonas mg/kg).....

Užrašai.....

Nuolatinis gydymas:

Yra atsakas į

- | | | | | | |
|------|----|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Taip | Ne | <input type="checkbox"/> Dalinis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kolchicinas |
|------|----|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|

Dozė ir periodas.....

Užrašai.....

- | | | | | | |
|--|--|--|--|--|------------------|
| | | | | | Imunosupresantai |
|--|--|--|--|--|------------------|

Vaistas Taip Ne Dalinis

Dozė ir periodas.....

Vaistas Taip Ne Dalinis

Dozė ir periodas.....

Vaistas Taip Ne Dalinis

Dozė ir periodas.....

- | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------------------|
| | | | | | Biologinė terapija |
|--|--|--|--|--|--------------------|

Vaistas Taip Ne Dalinis

Dozė ir periodas.....

Vaistas Taip Ne Dalinis

Dozė ir periodas.....

Kita.....

Gydytojas

Ligoninė

Adresas

Telefonas

Elektroninis paštas

3 PRIEDAS PACIENTO DIENORAŠTIS

					Amžius	Mėnuo					Metai		
Su autoždegimine liga susiję simptomai, pasireiškę šiandien:													
Dienos	T>38,5°C	Bendra savijauta	Pilvo skausmas	Pykinimas / vėminas	Viduriavimas	Galvos skausmas	Krūtinės skausmas	Skausmingi mazgai	Artralgija / mialgija	Sąnarių sutinimas	Akių pažeidimas	Bėrimas	Nuskausminamųjų vartojimas
Įvertinimas	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne	0/1 Taip / ne
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Peter A Nigrovic, MD. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: An overview. UpToDate. 2018 m. balandžio 23 d.
2. Emma M. Creagh SK. Autoinflammatory Diseases: Consequences of Uncontrolled Inflammasome Activation. *European Medical Journal* [Prieiga per internetą]. 2018 m. liepos 17 d. [žiūrėta 2019 m. liepos 24 d.]; Adresas: <https://www.emjreviews.com/allergy-immunology/article/autoinflammatory-diseases-consequences-of-uncontrolled-inflammasome-activation/>
3. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M, Eurofever Project. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr*. 2011 m. balandžio;170(4):445–52.
4. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, ir kt. An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012 m. liepos 1 d.;71(7):1177–82.
5. Federici S, Frenkel J, Ozen S, Jordi A, Arostegui J, De Benedetti F, ir kt. PW02-007 - The Eurofever registry: 3 years of enrollment. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 m. lapkričio 8 d.;11(Suppl 1):A147.
6. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon (Physician) A. *Textbook of Autoinflammation*. Springer; 2018. 793 p.
7. Ciccarelli F, Martinis MD, Ginaldi L. An Update on Autoinflammatory Diseases. *Curr Med Chem*. 2013 m. sausio;21(3):261–9.
8. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, ir kt. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 m. rugsėjo;74(9):1636–44.
9. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*. 2009 m.;27:621–68.
10. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 m. rugsėjo;17(1):25–31.
11. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997 m. rugpjūčio 22 d.;90(4):797–807.
12. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006 m. rugpjūčio;3(8):e297.
13. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 m. rugsėjo;17(5):586–99.
14. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, ir kt. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 m. balandžio 2 d.;97(1):133–44.
15. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 m. liepos;138(1):3–14.

16. Holzinger D, Foell D, Kessel C. The role of S100 proteins in the pathogenesis and monitoring of autoinflammatory diseases. *Mol Cell Pediatr* [Prieiga per internetą]. 2018 m. rugsėjo 25 d. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.];5. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156694/>
17. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 m. kovo 9 d.;440(7081):237–41.
18. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, ir kt. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 m. balandžio 29 d.;464(7293):1357–61.
19. Rita ern-net [Prieiga per internetą]. ERN RITA. [žiūrėta 2019 m. liepos 25 d.]. Adresas: <http://rita.ern-net.eu/>
20. Ostrov BE. Immunotherapeutic Biologic Agents to Treat Autoinflammatory Diseases. *Immunotherapy - Myths, Reality, Ideas, Future* [Prieiga per internetą]. 2017 m. balandžio 26 d. [žiūrėta 2019 m. liepos 29 d.]; Adresas: <https://www.intechopen.com/books/immunotherapy-myths-reality-ideas-future/immunotherapeutic-biologic-agents-to-treat-autoinflammatory-diseases>
21. Arcalyst (rilonacept) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/arcalyst-rilonacept-343195>
22. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M, on behalf of the Eurofever Project. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *Eur J Pediatr*. 2011 m. balandžio 1 d.;170(4):445–52.
23. Xirotagaros G, Hernández-Ostiz S, Aróstegui JI, Torrelo A. Newly Described Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology. *Pediatric Dermatology*. 2016 m.;33(6):602–14.
24. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugpjūčio 30 d.]. Adresas: <https://ard.bmj.com/content/74/5/799.long>
25. Marco Gattorno. Eurofever registro įtraukimo/atmetimo kriterijai. 2016.
26. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 m. liepos;135(1):15–21.
27. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, ir kt. The International Criteria for Behçet’s Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 m.;28(3):338–47.
28. Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J* [Prieiga per internetą]. 2016 m. rugpjūčio 30 d. [žiūrėta 2019 m. liepos 29 d.];14(1). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006369/>
29. Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clinical Rheumatology*. 2017 m. rugsėjo;36(9):2151–8.
30. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol*. 1988 m. birželio;6(2):109–12.

31. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007 m. gegužēs 12 d.;369(9573):1641–57.
32. Crohn disease - Criteria | BMJ Best Practice [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/42/criteria#referencePop4>
33. Nofal A, Abdelmaksoud A, Amer H, Nofal E, Yosef A, Gharib K, ir kt. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017 m.;15(11):1081–8.
34. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, ir kt. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology*. 2004 m. vasario 1 d.;31(2):390–2.
35. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, Koning HD, Ferman J-P, Grattan C, ir kt. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013 m.;68(5):562–8.
36. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014 m. balandžio 1 d.;28(2):263–76.
37. Russo RAG, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 m. lapkričio 1 d.;53(11):1927–39.
38. Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. rugpjūčio 31 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7986/smpc>
39. Humira, Amjevita (adalimumab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/amjevita-humira-adalimumab-343187>
40. Kineret (anakinra) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/kineret-anakinra-343189#4>
41. Kineret 100 mg solution for injection in a pre-filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. rugpjūčio 31 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/559/smpc>
42. Ilaris (canakinumab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/ilaris-canakinumab-999214#0>
43. Ilaris 150mg/ml Solution for Injection - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. rugsėjo 1 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8874>
44. Cimzia 200 mg solution for injection in pre-filled pen - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7387/smpc>
45. Enbrel 25 mg powder and solvent for solution for injection - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetu]. [Žiūrēta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3837/smpc>

46. Enbrel, Erelzi (etanercept) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/enbrel-erelzi-etanercept-343200#0>
47. Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5707/smpc>
48. Inflectra 100 mg powder for concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3710/smpc>
49. Remicade, Inflectra (infliximab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/remicade-inflectra-infliximab-343202#0>
50. RoActemra 162 mg Solution for Injection in Pre-Filled Syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5357/smpc>
51. XELJANZ 10 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9410/smpc>
52. Efficacy Study Of Tofacitinib In Pediatric JIA Population - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02592434>
53. Efficacy of tofacitinib in pediatric alopecia universalis - Journal of the American Academy of Dermatology [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)30960-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)30960-X/fulltext)
54. Jakavi 15mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7785/smpc>
55. Crow YJ, Shetty J, Livingston JH. Treatments in Aicardi–Goutières syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 3 d.];0(0). Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.14268>
56. Study of Pharmacokinetics, Activity and Safety of Ruxolitinib in Pediatric Patients With Grade II-IV Acute Graft vs. Host Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03491215>
57. Jakafi (ruxolitinib) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/jakafi-ruxolitinib-999703#10>
58. Olumiant 2 mg Film-Coated Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2434/smpc>
59. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, ir kt. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 128(7):3041–52.

60. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559>
61. Olumiant (baricitinib) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/olumiant-baricitinib-1000107>
62. STELARA 45mg solution for injection in pre filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7639/smpc>
63. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 m.;63(3):348–51.
64. Stelara (ustekinumab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/stelara-ustekinumab-345050#10>
65. Rixathon 100 mg concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2714/smpc>
66. Rituxan, Truxima (rituximab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/rituxan-truxima-rituximab-342243#10>
67. ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/334/smpc>
68. Abatacept: Drug information - UpToDate [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 3 d.]. Adresas: https://www.uptodate.com/contents/abatacept-drug-information?search=Abatacept&source=search_result&selectedTitle=1~88&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F2452329
69. Colchicine Tablets BP 500 mcg - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 1 d.]. Adresas: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9163/smpc>
70. Colcrys, Mitigare (colchicine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 29 d.]. Adresas: <https://reference.medscape.com/drug/colcrys-mitigare-colchicine-342812>
71. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, ir kt. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007 m. vasario;119(2):e474-483.
72. Haar N ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, ir kt. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 m. gegužės 1 d.;72(5):678–85.
73. Simon A, Drewe E, van der Meer JWM, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AFH, ir kt. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 m. gegužės;75(5):476–83.

74. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, ir kt. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet.* 2001 m. rugsėjo;29(1):19–20.
75. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, ir kt. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 m. gegužės;58(5):1516–20.
76. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, ir kt. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford).* 2012 m. spalio;51(10):1855–9.
77. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol.* 2011 m. kovo;38(3):516–8.
78. Simonini G, Xu Z, Caputo R, De Libero C, Pagnini I, Pascual V, ir kt. Clinical and Transcriptional Response to the Long-Acting Interleukin-1 Blocker Canakinumab in Blau Syndrome-Related Uveitis. *Arthritis Rheum.* 2013 m. vasario;65(2):513–8.
79. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. 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 m. lapkričio;161(5):1199–201.
80. Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, ir kt. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012 m. kovo;64(3):908–13.
81. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, ir kt. 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 m. spalio;17(7):358–62.
82. Nowlan ML, Drewe E, Bulsara H, Esposito N, Robins RA, Tighe PJ, ir kt. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. *Rheumatology (Oxford).* 2006 m. sausio;45(1):31–7.
83. Stojanov S, Dejaco C, Lohse P, Huss K, Duftner C, Belohradsky BH, ir kt. Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment. *Ann Rheum Dis.* 2008 m. rugsėjo;67(9):1292–8.
84. Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, Powell RJ, McDermott EM, Todd I, ir kt. 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 m. balandžio;63(4):1151–5.
85. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon- α as a Treatment Modality for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Rheumatology.* 2008 m. liepos 1 d.;35(7):1362–5.
86. Tunca M, Akar S, Soytürk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, ir kt. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 m. rugpjūčio;22(4 Suppl 34):S37-40.
87. Al-Mosawi ZS, Al-Saad KK, Ijadi-Maghsoodi R, El-Shanti HI, Ferguson PJ. A splice site mutation confirms the role of LPIN2 in Majeed syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 2007 m.;56(3):960–4.

88. Compassionate Use Treatment Protocol I4V-MC-JAGA; Treatment of Autoinflammatory Syndromes Expected to Benefit from JAK Inhibition [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. rugpjūčio 31 d.]. Adresas: https://clinicalstudies.info.nih.gov/ProtocolDetails.aspx?A_2012-AR-8001.html
89. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2009 m. rugsėjo 23 d.;29(2):209.
90. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 m. vasario 1 d.;42(2):235–9.
91. Jacobelli S, André M, Alexandra J-F, Dodé C, Papo T. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)*. 2007 m. liepos 1 d.;46(7):1211–2.
92. Koné-Paut I, Galeotti C. Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014 m. sausio 1 d.;10(1):7–18.
93. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 m. rugpjūčio;55(8):1499–506.
94. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, ir kt. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *The Lancet*. 2004 m. lapkričio 13 d.;364(9447):1779–85.
95. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, ir kt. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome [Prieiga per internetą]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810787>. 2009 [žiūrėta 2019 m. rugsėjo 2 d.]. Adresas: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0810787?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
96. Gillespie J, Mathews R, McDermott MF. Riloncept in the management of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *J Inflamm Res*. 2010 m. sausio 19 d.;3:1–8.
97. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, ir kt. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2008 m.;58(8):2443–52.
98. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, ir kt. 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. *Clinical Therapeutics*. 2012 m. spalio 1 d.;34(10):2091–103.
99. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, ir kt. Abnormal production of the tumor necrosis factor inhibitor etanercept and clinical efficacy of tumor in a patient with PAPA syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2004 m. gruodžio 1 d.;145(6):851–5.
100. Dierselhuis MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 m. kovo 1 d.;44(3):406–8.
101. Finetti M, Caorsi R, Marotto D, Buoncompagni A, Omenetti A, Lattanzi B, ir kt. Long-term efficacy of IL-1 blockers in PAPA patients. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 m. rugsėjo 28 d.;13(Suppl 1):P207.
102. Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, ir kt. Pediatric granulomatous arthritis: An international registry. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 m.;54(10):3337–44.

103. Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Manki A, Takemoto K, Yamamoto M, ir kt. Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum.* 2010 m. sausio;62(1):250–7.
104. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nature Reviews Rheumatology.* 2007 m. gruodžio;3(12):733–8.
105. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatric Rheumatology.* 2009 m. sausio 12 d.;7(1):2.
106. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, ir kt. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 m.;15(6):542–54.
107. Caorsi R, Pelagatti M, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Current Opinion in Rheumatology.* 2010 m. rugsėjo;22(5):579–84.
108. Georgin-Lavialle S, Fayand A, Rodrigues F, Bachmeyer C, Savey L, Grateau G. Autoinflammatory diseases: State of the art. *La Presse Médicale.* 2019 m. vasario 1 d.;48(1, Part 2):e25–48.
109. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine.* 2013 m. balandžio 4 d.;11(1):88.
110. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, ir kt. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2015 m. liepos 18 d.;386(9990):258–65.
111. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 m. liepos 1 d.;51(suppl_5):v38–47.
112. Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest.* 2009 m. gegužės 1 d.;119(5):1079–82.
113. Lopalco G, Rigante D, Giannini M, Galeazzi M, Lapadula G, Iannone F, ir kt. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 m. birželio;34(3):531–8.
114. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford).* 2014 m. birželio 1 d.;53(6):968–74.
115. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine.* 2017 m. kovo 1 d.;84(2):133–40.
116. Cush JJ, Kay J, Dao KH. Does rheumatoid arthritis or biologic therapy increase cancer risk? *Drug Safety Quarterly.* 2012 m. sausio 1 d.;4:1–2.
117. O’Shea JJ, Kanno Y, Chan AC. In Search of Magic Bullets: The Golden Age of Immunotherapeutics. *Cell.* 2014 m. kovo 27 d.;157(1):227–40.
118. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999 m. liepos;45(7):942–56.

119. Alshekaili J, Li C, Cook MC. Heterophile interference accounts for method-specific dsDNA antibodies in patients receiving anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 m. gegužēs 1 d.;49(5):891–7.
120. Ostrov BE, Amsterdam D. The interference of monoclonal antibodies with laboratory diagnosis: clinical and diagnostic implications. *Immunological Investigations*. 2013 m. lapkričio 1 d.;42(8):673–90.
121. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, ir kt. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 m. gegužēs;105(5):1133–9.
122. Basaran O, Aydın F, Celikel BA, Uncu N, Cakar N. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever in a pediatric patient. *Lupus*. 2016 m. rugpjūčio 1 d.;25(9):1062–3.
123. Rachael Zimlich RN. Weigh the risk vs benefit of vaccines in autoinflammatory disease [Prieiga per internetą]. *Contemporary Pediatrics*. 2017 [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://www.contemporarypediatrics.com/contemporary-pediatrics/news/weigh-risk-vs-benefit-vaccines-autoinflammatory-disease>
124. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, ir kt. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 m. rugsėjo 1 d.;56(9):1484–91.
125. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 m. rugsėjo 3 d.;59(34):1102–6.
126. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, ir kt. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 m. kovo;70(3):414–22.
127. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Assen S van, Bijl M, ir kt. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 m. rugpjūčio 14 d.;annrheumdis-2019-215882.
128. Heijstek MW, Bruin LMO de, Bijl M, Borrow R, Klis F van der, Koné-Paut I, ir kt. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 m. spalio 1 d.;70(10):1704–12.
129. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. liepos 30 d.]. Adresas: <https://ard.bmj.com/content/73/12/2168.long>