

Genetic causes of arthritis

Nina Emeršič

Izvleček

Artritis je pogost razlog za pregled pri pediatru, njegova etiologija pa je raznolika – od poškodb, okužb in ortopedskih bolezni do avtoimunskih in genetskih motenj, vključno s prirojenimi okvarami imunosti (POI). Posebno pozornost zaslužijo monogeneske oblike artritisa. Pogosto potekajo težje, se pričnejo zgodaj v otroštvu in se kažejo z dodatnimi pojavi, kot so ponavljajoče se okužbe, prizadetost drugih organov ali družinska pojavnost bolezni. Natančna opredelitev genetskega ozadja ima klinični pomen, saj usmerja diagnostične postopke, omogoča oceno tveganj in odpira pot k ciljnim, bolj učinkovitim oblikam zdravljenja. V zadnjih letih je bilo opisanih več monogenetskih vzrokov pri otrocih z artritidom, kar je omogočilo napredek v razumevanju patogenetskih mehanizmov, kot so neustrezna aktivacija limfocitov T in B, čezmerna aktivacija imunskega odziva preko interleukina 1 (IL-1) in interferonopatije.

Zdravljenje monogeneskega artritisa temelji na ciljnih terapijah, kot so zaviralci IL-1, inhibitorji kinaze Janus, abatacept in rituksimab, v izbranih primerih pa tudi na presaditvi krvotvornih matičnih celic. Zgodnja prepoznavanje je ključnega pomena za preprečevanje trajnih okvar sklepov in sistemskih zapletov. Nadaljnje raziskave in odkrivanje novih genetskih različic, ciljnih zdravil in genetskega zdravljenja bo prispevalo k še učinkovitejši obravnavi teh redkih bolezni.

Ključne besede: otroci, artritis, genetika, imunski sistem, avtoimunost, monogeneske bolezni, prirojeni imunski odziv, zdravljenje.

Abstract

Arthritis is a common reason for pediatric consultation, with a heterogeneous etiology ranging from trauma and infections to autoimmune disorders and genetically determined diseases, including inborn errors of immunity (IEI). Of particular relevance are monogenic forms of arthritis. They often present early in childhood, show more severe clinical courses, and are frequently associated with recurrent infections, multi-organ involvement, or familial clustering. Recognition of the genetic background has major clinical implications, guiding diagnostic procedures, risk assessment, and personalized therapeutic strategies. Recent genomic studies have identified monogenic causes of inflammatory arthritis, providing novel insights into disease mechanisms such as dysregulated T- and B-cell activation, aberrant activation of immune response through interleukin 1 (IL-1) and interferonopathies. Treatment of monogenic arthritis is based on targeted therapies, such as IL-1 inhibitors, JAK inhibitors, abatacept, and rituximab, and in selected cases also on hematopoietic stem cell transplantation. Early recognition is crucial to prevent permanent joint damage and systemic complications. Further research and the identification of new genetic variants, therapeutic targets and genetic therapy will contribute to even better management of these rare disorders.

Key words: children, arthritis, genetics, immune system, autoimmunity, monogenic diseases, innate inflammatory response, treatment.

Uvod

Artritis je pogost razlog za pregled otroka pri pediatru. Etiologija je raznolika. Lahko nastane zaradi poškodb, okužb, pri ortopedskih, revmatskih, presnovnih in onkoloških boleznih ter prirojnih okvarah imunosti (POI). Nekatere od teh bolezni so genetsko pogojene. Če so posledica mutacij v enem genu, so to monogenske bolezni, če pa gre za spremembe v več genih, so to poligeneske bolezni.

Zgodnje prepoznavanje genetskega ozadja vpliva na nadaljnje diagnostične postopke in spremljanje (npr. upoštevaje tveganja za določene okužbe, maligne bolezni in izvensklepne manifestacije) ter omogoča razumevanje patogenetskih mehanizmov, kar je pogoj za bolj usmerjeno in učinkovitejšo zdravljenje z manj neželenimi učinki (1). Zdravljenje z biološkimi zdravili, zaviralci kinaze Janus (JAK) in z drugimi protivnetnimi zdravili je dolgotrajno in trajna, dokler je bolezen prisotna. Identificiranje vzročnega gena odpira možnost za gensko zdravljenje, ki lahko, poleg presaditve krvotvornih matičnih celic, vodi v ozdravitev bolezni.

Med **poligenetskimi** boleznimi, pri katerih je prisoten artritis, je najpogostejši juvenilni idiopatski artritis (JIA), ki ima prevalenco 10–150 primerov na 100.000 prebivalcev (2). Patogenetski mehanizmi podtipov JIA se razlikujejo. Sistemska oblika JIA (sJIA, Stilova bolezen) je avtoinflamatorna bolezen, ostali podtipi pa so posledica aktiviranja specifične kot tudi naravne imunosti. Populacijske študije so ugotovile močno povezavo med različnimi podtipi JIA in geni za humane levkocitne antigene (HLA) razreda I in II. *HLA-B 27* je povezan z JIA z entezitisom, *HLA-DRB1 01*, *DRB1 08*, *DRB1 11*, *DRB1 13* in *DPB1 02* so povezani z oligoartikularnim podtipom JIA (3, 4). Pri bolnikih s sJIA, ki nosijo alel HLA-DRB 15, so v več študijah opisali večjo verjetnost za razvoj intersticijske pljučne bolezni, ki predstavlja resen zaplet (5, 6). Ugotovljena je tudi povezava JIA z najmanj 23 genetski-

mi lokusi zunaj HLA (npr. *PTPN22*, *MIF*, *SLC11A6*, *WISP3* in *TNFA*) (2, 7).

Tudi sistemski lupus eritematozus (SLE), dermatomiozitis, kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) in nekatere druge avtoimunske bolezni (npr. Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza), pri katerih se prav tako lahko pojavi artritis, so po večini poligeneske.

V primeru, da se pri bolniku z artritiskom ugotovi mutacija v genu, ki je pomemben za imunski odziv, to bolezen uvrstimo v klasifikacijo primarnih okvar imunosti (POI). V zadnji klasifikaciji POI, iz leta 2024, je 559 bolezni, razvrščenih v 10 skupin (8). Za te bolezni niso značilne samo pogostejše, težje poteka-joče in oportunistične okužbe, ampak tudi avtoimunski in avtoinflamacijski pojavi ter nagnjenost k malignim boleznim (9, 10). Revmatski pojavi so najpogostejši pri bolnikih z boleznimi, ki spadajo v skupino bolezni imunske regulacije (skupina IV) in skupino avtoinflamacijskih bolezni (skupina VII). Pojavljajo pa se lahko tudi pri drugih skupinah POI, npr. pri skupini III – pretežna protitelesna imunska pomanjkljivost (npr. navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost, CVID), skupini V – okvare fagocitoze (npr. kronična granulomatozna bolezen, CGD) ter skupini VIII – pomanjkanje komplementa (npr. pomanjkanje komponent komplementa C1q, C2 in C4) (8).

Po podatkih Slovenskega nacionalnega registra POI so avtoimunski pojavi pri 22 %, avtoinflamacijski pa pri 5 % bolnikov s POI (11). Podobno pogostost avtoimunskih in avtoinflamacijskih pojavov (26 % bolnikov) so ugotovili tudi pri bolnikih s POI, vključenih v CEREDITH – Francoski nacionalni register. Leta 2017 je ta register vključeval 2.183 bolnikov, pri katerih pa so bili ti pojavi na drugem mestu, takoj za okužbami (12).

Pri bolnikih z znaki avtoinflamacijske bolezni se dokaj pogosto odkrije monogenetski vzrok. Tako so pri analizi genomov 288 otrok s sumom na monogenetsko avtoinflamacijsko bolezen pri 79 bolnikih (27 %) potrdili kar 18 različ-

nih monogenetskih avtoinflamacijskih bolezni. Od teh 79 otrok jih je imelo 12 pred genetsko preiskavo postavljeno diagnozo JIA. V članku avtorice Furness in sod. so predstavljeni 4 primeri otrok, pri katerih je bila sprva postavljena diagnoza JIA, kasneje pa so z genetskimi preiskavami odkrili monogenetski vzrok bolezni: prisotne so bile mutacije v genih *MAFB*, *PRG4* (2 primera) in *CARD15 (NOD2)* (13).

Monogenetski vzrok odkrijemo pri 3,8–11 % bolnikov s SLE s pričetkom v otroštvu. Pri teh bolnikih je potek bolezni pogosto težji (14, 15). Opisanih je več kot 30 različnih mutacij, ki vplivajo na delovanje imunskega sistema pri SLE: pri prirojenem odzivu gre zlasti za aktivacijo komplementa, neustrezno uravnavanje ali zaznavanje DNK/RNK ter interferonske poti, medtem ko pri pridobljenem odzivu mutacije prizadenejo predvsem delovanje limfocitov T in B (16, 17). Nekatere od teh mutacij povzročijo motnje v odstranjevanju ali razgradnji zunajcelične ali znotrajcelične DNK ali RNK, kar vodi v pretirano aktivacijo imunskega sistema, predvsem interferonskega odziva, ter zato v poškodbo tkiv (18). Najpogostejše so mutacije genov *TREX1*, *DNASE 1L3* ter genov komplementa C1q, C2 in C4 (19, 20).

Z identifikacijo monogenetskih oblik artritisa smo pridobili znanje o nekaterih pomembnih molekularnih mehanizmih, ki vodijo v sistemsko vnetje, poškodbo tkiv in različne klinične manifestacije (2).

Povečana aktivacija limfocitov T in B

Eden od patogenetskih mehanizmov monogenetskega artritisa je povečana aktivacija limfocitov T in B, ki v klasifikaciji POI sodi v skupino bolezni imunske regulacije.

Limfociti T in B se lahko čezmerno aktivirajo zaradi zmanjšane zaviranja njihove aktivacije, do česar pride bodisi zaradi okvarjenega znotrajcelične-

Skupina monogenских artritsov	Mehanizem	Vzročni geni	Bolezni	Tarčno zdravljenje
Povečana aktivacija limfocitov T in B	okvarjen znotrajcelični prenos signalov preko LRBA ali motena vezava na CTLA-4 → prekomerna aktivacija imunskega odziva	LRBA	pomanjkanje LRBA	protitelo proti CD80/CD86 (abatacept)
		CTLA4	haploinsuficienca CTLA 4	protitelo proti CD80/CD86 (abatacept)
		AIRE	APECED (APS-1)	monoklonsko protitelo, ki odstranjuje CD21 limfocite B (rituksimab)
		STAT3 (GOF)	GOF mutacije STAT3	zaviralci JAK
	motena ubikvitinacija → prekomerna aktivacija imunskega odziva	OTULIN	pomanjkanje OTULIN-a (pomanjkanje deubikvitinaze)	zaviralci IL-1 (anakinra in kanakinumab), inhibitorji TNF (etanercept), preučujejo se tarčna zdravila, ki neposredno vplivajo na LUBAC, OTULIN
Inflamasopatije	povečana aktivnost inflasoma → prekomerna proizvodnja IL-1β in IL-18	A20	haploinsuficienca A20 (HA A20)	zaviralci JAK, preučujejo se tarčna zdravila, ki neposredno vplivajo na A20
		SHARPIN	pomanjkanje SHARPIN	ni standardne tarčne terapije, preučuje se vloga inhibitorjev JAK, bioloških zdravil proti IL-1/TNF
		GOF v genih za inflasome, NLRP3, MEFV, TNFRSF1A (TNFR1), MVK, LPIN2, PSTPIP1, NOD 2	CAPS (FCAS, Muckle-Wells, CINCA/NOMID), FMF, TRAPS, pomanjkanje MVK, sindrom Majeed, sindrom PAPA, sindrom Blau	zaviralci IL-1 (anakinra in kanakinumab), TNF zaviralci (etanercept pri nekaterih bolnikih)
zmanjšano zaviranje IL-1 → prekomeren učinek IL-1	IL1RN, IL36RN	DIRA, DITRA	zaviralci IL-1 (anakinra in kanakinumab, rilonacept), pri DITRI še: biološka zdravila proti IL-17, IL-23, TNF; v razvoju je specifična anti-IL-36 terapija	
Interferonopatije	prekomerna proizvodnja IFN-1 → vnetje, poškodbe tkiv	STING, MDA5, RIG-I, druge citosolne nukleaze	AGS, SAVI, PRAAS (CANDLE, JMP, Nakajo-Nishimura sindrom)	JAK zaviralci

TABELA. PREGLED MONOGENSKIH VZROKOV ARTRITISOV.

Legenda: APECED (APS-1) – avtoimunska polendokrinopatija, kandidiaza in ektoermalna distrofija, GOF – Gain-of-function, HA A20 – haploinsuficienca A20, LUBAC – kompleks za tvorbo linearnih ubikvitinskih verig, CAPS – periodični sindromi, povezani s kripirinom, FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, CINCA/NOMID – Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome / Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, FMF – družinska mediteranska vročica, TRAPS – periodični sindrom povezan z receptorjem za TNF, MVK deficiency – pomanjkanje mevalonat kinaze, PAPA syndrome – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne syndrome (sindrom gnojnega artritisa, pioderme gangrenozum in aken, DIRA – pomanjkanje IL-1 receptor antagonista, DITRA – pomanjkanje IL-36 receptor antagonista, AGS – Aicardi-Goutièresov sindrom, SAVI – s STING-povezana vaskulopatija z začetkom v zgodnjem otroštvu, PRAAS – avtoinflamatorni sindromi povezani s proteasomom, CANDLE – kronična atipična nevrofilna dermatosa z lipodistrofijo in povišano temperaturo, JMP – Joint contractures, Muscle atrophy, Microcytic anemia, and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome.

TABLE. MONOGENIC CAUSES OF ARTHRITIS.

Geni in proteini: LRBA – Lipopolysaccharide-Responsive Beige-like Anchor protein, CTLA4 – Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, AIRE – Autoimmune Regulator, STAT3 – Signal Transducer and Activator of Transcription 3, OTULIN – OTU Deubiquitinase with Linear Linkage Specificity, SHARPIN – del kompleksa za tvorbo linearnih ubikvitinskih verig, NLRP3 – NOD (Nucleotide-binding oligomerisation domain)-like receptor protein 3, MEFV – Mediterranean Fever gene, TNFRSF1A (TNFR1) – Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 1A, MVK – mevalonat kinaza, LPIN2 – Lipin-2, STPIP1 – Proline-Serine-Threonine Phosphatase-Interacting Protein 1, NOD2 – Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2, IL1RN – Interleukin-1 Receptor Antagonist gene, IL36RN – Interleukin-36 Receptor Antagonist gene, STING – Stimulator of Interferon Genes, MDA5 – Melanoma Differentiation-Associated protein 5, RIG-I – Retinoic acid-Inducible Gene I.

ga prenosa signalov preko LRBA (angl. *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein*), bodisi zaradi motene vezave na CTLA-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*, CTLA-4).

V to skupino uvrščamo genetske bolezni: pomanjkanje LRBA (gen *LRBA*), haploinsuficienca CTLA 4 (gen *CTLA4*), APECED (avtoimunska polendokrinopatija, kandidiaza in ektodermalna distrofija (angl. *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy – PS-1; gen AIRE 1*) in gain-of-function (GOF) mutacije v genu *STAT3* (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*) (8). Nekateri od teh bolnikov so imeli pred odkritjem genetskega vzroka postavljeno diagnozo JIA ali druge avtoimunske bolezni.

Čezmerno aktivirane limfocite T pri bolnikih s pomanjkanjem LRBA in haploinsuficienco CTLA 4 zaviramo s protitelesom proti CD80/CD86 (abatcept) (21). Bolnike s sindromom APECED zdravimo z monoklonskim protitelesom, ki odstranjuje CD21 limfocite B (rituksimab) (22).

Do povečane aktivacije limfocitov B in T lahko pride tudi zaradi motene ubikvitinacije, kar vodi do okvare nadzora signalnih poti.

Ubikvitin je prisoten v vseh tkivih in sodeluje pri uravnavanju stabilnosti in aktivnosti številnih proteinov. Ubikvitinacija je pomembna posttranslacijska modifikacija, pri kateri se na ciljne proteine pritrudi majhna molekula ubikvitin. Ta proces omogoča označevanje proteinov za razgradnjo, tvorbo signalnih mest za vezavo drugih proteinov. Tako vpliva na stabilnost, celično umestitev in aktivacijo signalizacije preko poti NF- κ B, p53, Wnt/ β -katenin in interferonske signalizacije, ki so ključnega pomena za uravnavanje vnetja, celičnega cikla, imunskega odziva in apoptoze (23, 24).

Pri boleznih, povezanih z mehanizmi ubikvitinacije, kot so pomanjkanje

OTULIN-a (pomanjkanje deubikvitinaze), haploinsuficienca A20 (HA A20) in pomanjkanje SHARPIN (del kompleksa za tvorbo linearnih ubikvitinskih verig LUBAC (angl. *Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex*, LUBAC), prihaja do motene regulacije linearnih in poliubikvitinskih verig, ki so bistvene za pravilno uravnavanje signalizacije preko NF- κ B (25). Motnje v teh procesih povzročijo neravnovesje med aktivacijo in zaviranjem vnetja, kar vodi v stalno prisotno ali ponavljajoče se vnetje.

Zdravljenje teh bolezni se v klinični praksi opira na izkušnje pri obravnavi drugih avtoinflamacijskih bolezni. Najbolj učinkoviti so zaviralci interleukina 1 (IL-1) (npr. anakinra (antagonist receptorja IL-1), kanakinumab (protiteleso proti IL-1 β)), ki zmanjšajo vnetje. Pri določenih bolnikih se uporabljajo tudi zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), pri pomanjkanju OTULINA zlasti etanercept, ali zaviralci JAK (pri HA A20) (23). Preučujejo se tudi tarčna zdravila, ki neposredno vplivajo na t.i. ubikvitinacijske poti (usmerjene so npr. proti LUBAC, OTULIN ali A20), a še niso registrirana za uporabo v klinični praksi (26, 27).

Inflamasomatije (neustrezna aktivacija imunskega odziva preko IL-1)

Naslednji mehanizem, ki povzroči neustrezno aktivacijo imunskega odziva, je povečana aktivnost inflamasoma, kar je značilnost inflamasomatij. Inflamasom je citoplazemski večproteinski kompleks, ki aktivira vnetne odzive preko citokinov IL-1 β in IL-18. Mutacije s pridobitvijo funkcije GOF v genih za inflasome povzročajo čezmerno aktivacijo vnetja. Med najpomembnejšimi je pot preko inflasoma NLRP3 (angl. *nucleotide-binding oligomerisation domain, NOD-like receptor protein 3*) (28).

Med inflamasomatije uvrščamo:

- družinsko mediteransko vročico – FMF (angl. *familial mediterranean fever*);
- periodične sindrome, povezane s kriopirinom – CAPS (angl. *cryopyrin-associated periodic syndrome*);
- periodični sindrom, povezan z receptorjem za TNF alfa – TRAPS (angl. *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS);
- pomanjkanje mevalonat kinaze – MVK (angl. *mevalonate kinase deficiency*, MVK);
- sindrom Majeed;
- sindrom gnojnega artritisa, piodermiae gangrenosum in aken – sindrom PAPA;
- sindrom Blau;
- pomanjkanje antagonista receptorja za IL-1 – DIRA (angl. *deficiency of the IL-1 receptor antagonist*);
- pomanjkanje antagonista receptorja za IL-36 – DITRA (angl. *deficiency of the IL-36 receptor antagonist*).

CAPS vključuje FCAS (angl. *familial cold autoinflammatory syndrome*), Muckle-Wellsov sindrom in CINCA/NOMID (angl. *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome* oz. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*).

Pri CINCA/NOMID gre za najhujši spekter bolezni v sklopu CAPS. Povzročajo jo GOF mutacije v genu *NLRP3/Cryopyrin*. Pri bolnikih so že v zgodnjem otroštvu prisotni nevrološki simptomi, kožni izpuščaji in artritis. Značilna je tvorba osteohondroplastičnih vegetacij in metafizna displazija (29).

Avtoinflamacijski sindrom z avtosomno dominantnim dedovanjem, prav tako povezan s signalizacijo preko IL-1, je že omenjeni TRAPS (30). Povzročajo ga heterozigotne patogene variante v genu *TNFRSF1A (TNFR1)*, zaradi česar pride do napačnega zvi-

tja TNFR1. Napačno zviti TNFR1 pa se ne more normalno prenesti v celično membrano, ampak se kopiči v endoplazmatskem retikulumu (ER). Ko je napačno zviti proteinov preveč, se sproži ER-stres in tvorba kisikovih prostih radikalov. Tako se aktivira inflamasiom in pride do povečane pretvorbe pro-IL-1 β v IL-1 β , ki je močan pirogen in mediator vnetja. To vodi v sistemske vnetne zagone (vročina, serozitis, kožni izpuščaji in migracijski artritis) (30, 31).

Sindrom Majeed je redka avtoinflamacijska bolezen z avtosomno recesivnim dedovanjem, ki jo povzročijo mutacije v genu *LPIN2*. Ponavadi se kaže že v zgodnjem otroštvu s kroničnim rekurentnim večžariščnim osteomielitisom (CRMO), vročino, kongenitalno diseritropoetsko anemijo in včasih s kožnimi spremembami. Mutacije v *LPIN2* aktivirajo inflamasioma NLRP3, povečajo tvorbo pro-IL-1 β in drugih vnetnih citokinov ter pospešijo osteoklastogenezo v kosteh. Blokada IL-1 (anakinra ali canakinumab) je pokazala izjemno klinično in laboratorijsko izboljšanje (32).

Sindrom Blau je primer za granulomsko vnetje kot vzrok artritisa. Povzročajo ga mutacije GOF v genu *NOD2* (aka *CARD15*) in se pokaže z značilno trojico: granulomatozni dermatitis, poliartritis in uveitis. Običajno se začne pri otrocih, mlajših od 5 let (33).

Pri boleznih DIRA in DITRA je vzrok za čezmerni učinek IL-1 zmanjšano zaviranje delovanja IL-1.

Pri bolezni DIRA gre za pomanjkanje antagonist receptorja za IL-1 (gen *IL1RN*). Pokaže se že v neonatalnem obdobju s hudim, difuznim kožnim vnetjem (dermatoza s pustulami ali psoriazom), sterilnim večžariščnim osteomielitisom/osteitisom ter periorbitisom, pogosto pa so prizadeti tudi sklepi, kar vodi v hude deformacije in omejeno gibljivost (34). Mutacija v genu *IL36RN* vodi do pomanjkanja antagonist receptorja za IL-36 (DITRA). Zanj je značilna generalizirana psoriza s pustulami, pri nekaterih bolnikih pa se pojavi tudi psoriatični artritis.

Pri inflamasiopatijah je zaradi povečane tvorbe IL-1 zdravljenje prve izbire usmerjeno v zaviranje signalne poti IL-1. Zaviralci IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept) dokazano učinkovito zmanjšujejo in preprečujejo zagone bolezni ter ščitijo pred dolgoročnimi zapleti, kot je npr. amiloidoza (31). Pri posameznih bolnikih s TRAPS-om se lahko kot učinkovita možnost izkaže tudi zdravljenje z etanerceptom (30).

Pri zdravljenju DITRA-e se poleg blokade IL-1 uporabljajo tudi biološka zdravila proti IL-17 (sekukinumab, iksekizumab), IL-23 (ustekinumab, guselkumab, risankizumab), inhibitorji TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksimab), v razvoju pa je tudi specifična anti-IL-36 terapija (spesolimab, imsidolimab) (35).

Interferonopatije

Pomemben molekularni mehanizem je tudi čezmerna tvorba interferona (IFN) tipa I (IFN- α , IFN- β), kar vodi do interferonopatij tipa I. Senzorji, kot so STING, MDA5, RIG-I, zaznavajo prisotnost nukleinskih kislin v citosolu. Preko njih se sproži odziv IFN-I (36). Mutacije GOF v teh citosolnih senzorjih povzročijo čezmerno tvorbo IFN-I in IFN-stimuliranih genov. LOF (angl. *loss-of-function*) mutacije v citosolnih nukleazah ali drugih zaviralnih molekulah povzročijo kopičenje nukleinskih kislin v citosolu in čezmerno aktivirajo ta signalni sistem. V obeh primerih pa so prisotna povečana tvorba citokinov, pretirano vnetje, poškodbe tkiv in okvara organov.

Interferonopatije tipa I so naslednje avtoimunske in avtoinflamacijske bolezni:

- sindrom Aicardi-Goutières (AGS);
- s STING povezana vaskulopatija z začetkom v zgodnjem otroštvu – SAVI (angl. *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*, SAVI);

- avtoinflamacijski sindromi, povezani s proteasomom, - PRAAS (angl. *proteasome-associated autoinflammatory syndrome-1*); CANDLE (kronična atipična nevtrofilna dermatoza z lipodistrofijo in povišano temperaturo, angl. *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome*), JMP sindrom (angl. *joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy*), Sindrom Nakajo-Nishimura.

Patološko povečano tvorbo interferonov je možno učinkovito zavirati s specifičnim, ciljno usmerjenim zdravljenjem z zaviralci JAK.

Neimunski monogeni vzroki težav s sklepi

Artropatije imajo tudi otroci z monogenimi kolagenskimi in vezivno-tkivnimi boleznimi (Ehlers-Danlosov sindrom, osteogenesis imperfecta in Marfanov sindrom), metabolnimi boleznimi s sklepno prizadetostjo, ki so posledica kopičenja patoloških presnovkov (mukopolisaharidoze, Gaucherjeva bolezen, hiperurikemija). Posebna skupina so skeletne displazije, ki prizadenejo razvoj skeleta in povzročijo sklepne deformacije. To so: ahondroplazija, multiple epifizne displazije ter spondilopifizna displazija.

Značilnosti monogenega artritisa

Za monogeni artritis je značilno, da se simptomi pričnejo zgodaj v otroštvu. Običajno je potek bolezni težji. Pridružene so lahko težje, pogostejše in oportunistične okužbe, prizadetost drugih organov (benigna limfoproliferacija, luskavica, kronična vnetna črevesna bolezen – KVČB, urtikarija, intersticijska bolezen pljuč, sarkoidoza ...) ali pa pojav katere od

teh bolezni pri več družinskih članih. Pomembno je tudi upoštevati, da so lahko nekatere vrste monogenjskih artritsov povezani z vnetjem kosti (osteitis), kot so npr. pri sindromu Majeed, pri CINCA/NOMID in DIRA, pri katerih se artritis pogosto pojavlja skupaj z osteitisom.

Na monogenjske vnetne osteoartikularne bolezni posumimo pri temeljiti anamnezi in s klinično oceno (ponavljajoča se nepojasnjena vročina, omejena gibljivost sklepov, prisotnost vnetja, deformacij, kontraktur ...), z laboratorijskimi preiskavami (povišani označevalci vnetja, zlasti C-reaktivni protein, sedimentacija, citokinski profil, tj. IL-1, IL-6), določitev interferonske signature), s slikovnimi preiskavami (rentgenogram, ultrazvok, slikanje z magnetno resonanco, scintigrafija). Monogenjsko bolezen pa lahko diagnosticiramo le z genetskim testiranjem (identifikacija specifičnih patogenih različic (npr. *NLRP3*, *TNFRSF1A*)). Pri tem se najpogosteje uporabljajo metode sekvenciranja nove generacije (NGS), ki omogočajo analizo širokega nabora genov hkrati – bodisi v obliki ciljanih genskih panelov za avtoinflamacijske bolezni ali bolezni POI, bodisi v obliki eksonskega (WES) ali celo celogenomskega sekvenciranja (WGS). V določenih primerih se za potrditev posamezne ugotovljene variante uporabi tudi Sangerjevo sekvenciranje.

Zdravljenje

Zdravljenje teh bolezni zahteva multidisciplinarni pristop, ki združuje farmakološko in podporno terapijo. Poleg protivnetnih zdravil (nesteroidni anti-revmatiki – NSAR, kortikosteroidi) se uporabljajo tudi imunosupresivna, biološka in tarčna zdravila, ki ciljno zavirajo specifične citokine ali imunske poti. Tarčna zdravila so dosledno prilagojena značilnostim posamezne bolezni. Pomemben del zdravljenja predstavlja tudi podporna terapija, kot sta fizioter-

apija in ortopedski posegi, ki pomagajo ohraniti funkcionalnost sklepov in mišic. Kadar standardno zdravljenje ne omogoča dovolj visoke kakovosti življenja, pride v poštev še presaditev krvotvornih matičnih celic (pri pomanjkanju LRBA, pomanjkanju OTULIN-a, v hudih primerih interferonopatij, kot so SAVI, PRAAS, AGS, redkeje pri haploinsuficienci CTLA-4 in GOF mutacijah STAT3, ali gensko zdravljenje, ki je zelo aktivno raziskovalno področje pri interferonopatijah). Oboje lahko omogoči trajno ozdravitev.

Raziskave in klinična preskušanja lahko bolnikom hitreje omogočijo dostop do novih oblik zdravljenja ter hkrati prispevajo k boljšemu razumevanju teh redkih bolezni.

Zgodnje prepoznavanje patogenetskih mehanizmov monogenjskih artritsov in usmerjeno zdravljenje sta zahtevna, a lahko pomembno zmanjšata tveganje za dolgoročne zaplete, kot so artroza, motnje rasti, deformacije kosti ter sistemski zapleti (npr. amiloidoza).

Zaključek

Artritis v otroštvu je heterogena skupina bolezni, pri katerih je poleg poligenjskih avtoimunskih bolezni treba upoštevati tudi monogenjske oblike. Genetske preiskave so bistvene za prepoznavanje specifičnih vzrokov, saj to omogoča pravilno usmeritev zdravljenja, individualno obravnavo in preprečevanje zapletov. Tarčna zdravila, ki posegajo v natančno določene imunske poti, so danes temelj sodobnega zdravljenja in dokazujejo, da poznavanje molekularnih mehanizmov omogoča učinkovitejše zdravljenje z manj neželenimi učinki. Kombinacija zgodnjih genetske preiskav, razvoja novih tarčnih zdravil in vključevanja bolnikov v mednarodne registre je ključnega pomena za izboljšanje izida obravnave otrok z monogenjskimi oblikami artritisa.

Literatura

1. Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. *EBioMedicine* 2023; 90: 104501.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369(9563): 767–78.
3. Kim D, Song J, Mancuso N, Mangul S, Jung J, Jang W. Large-scale integrative analysis of juvenile idiopathic arthritis for new insight into its pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1): 47.
4. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 113–24.
5. Lerman AM, Mahmud SA, Alfath Z, Langworthy BW, Hobday PM, Riskalla MM, et al. HLA-DRB1*15 and Eosinophilia Are Common Among Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2023; 75(10): 2082–7.
6. Chen G, Deutsch GH, Schuler G, Zheng H, Jang S, Trapnell B, et al. Identification of Distinct Inflammatory Programs and Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Related Lung Disease by Serum Proteome Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(7): 1271–83.
7. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6: 11.
8. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambelton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immunol* 2025; 1(1): e20250003.
9. Elsink K, Huibers MMH, Hollink IHIM, Simons A, Zonneveld-Huijssoon E, van der Veken LT, et al. Implementation of early next-generation sequencing for inborn errors of immunity: a prospective observational cohort study of diagnostic yield and clinical implications in Dutch genome diagnostic centers. *Front Immunol* 2021; 12: 780134.
10. Sogkas G, Dubrowskaja N, Schütz K, Steinbrück L, Götting J, Schwerk N, et al. Diagnostic yield and therapeutic consequences of targeted next-generation sequencing in sporadic primary immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2022; 183: 337–49.
11. Blazina Š, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanič N, Jazbec J, et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency—a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36(8): 764–73.
12. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(5): 1388–1393.e8.
13. Furness L, Riley P, Wright N, Banka S, Eyre S, Jackson A, et al. Monogenic disorders as mimics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1): 44.
14. Lee WF, Fan WL, Tseng MH, Yang HY, Huang JL, Wu CY. Characteristics and genetic analysis of patients suspected with early-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1): 68.
15. Lewandowski L, Hiraki L, Scott C, Barrera-Vargas A, Romo Tena J, Gómez-Martín D, et al. Next generation sequencing analysis reveals complex genetic architecture of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2025; 12(1): e001475.
16. Thuner J, Cognard J, Belot A. How to treat monogenic SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2024; 38(3): 101962.
17. Qin Y, Ma J, Vinuesa CG. Monogenic lupus: insights into disease pathogenesis and therapeutic opportunities. *Curr Opin Rheumatol* 2024; 36(3): 191–200.

18. Vinuesa CG, Shen N, Ware T. Genetics of SLE: mechanistic insights from monogenic disease and disease-associated variants. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19(9): 558–72.
19. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10(1): 21.
20. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J Clin Med* 2020; 9(3): 712.
21. Krausz M, Uhlmann A, Rump IC, Ihorst G, Goldacker S, Sogkas G, et al. The ABACHAI clinical trial protocol: safety and efficacy of abatacept (s.c.) in patients with CTLA-4 insufficiency or LRBA deficiency: a non-controlled phase 2 clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun* 2022; 30: 101008.
22. Wolff ASB, Braun S, Husebye ES, Oftedal BE. B Cells and Autoantibodies in AIRE Deficiency. *Biomedicines* 2021; 9(9): 1274.
23. Dou B, Jiang G, Peng W, Liu C. OTULIN deficiency: focus on innate immune system impairment. *Front Immunol* 2024; 15: 1371564.
24. Lork M, Verhelst K, Beyaert R. CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF- κ B signaling and cell death: so similar, yet so different. *Cell Death Differ* 2017; 24(7): 1172–83.
25. Aksentijevich I, Zhou Q. NF- κ B Pathway in Autoinflammatory Diseases: Dysregulation of Protein Modifications by Ubiquitin Defines a New Category of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 399.
26. Beck DB, Werner A, Kastner DL, Aksentijevich I. Disorders of ubiquitylation: unchained inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18(8): 435–47.
27. Cockram PE, Kist M, Prakash S, Chen SH, Wertz IE, Vucic D. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer. *Cell Death Differ* 2021; 28(2): 591–605.
28. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(3): 819–32.
29. Sugiura H, Matsubayashi T. Clinical features of CINCA syndrome: effects and problems of IL-1Ra. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007; 30(2): 108–13.
30. Deutch N, Cudrici C, Ombrello A, Aksentijevich I. TNF Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome. 2022 Nov 10. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *University of Washington, Seattle*; 1993-2025.
31. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 173–8.
32. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed Syndrome: A Review of the Clinical, Genetic and Immunologic Features. *Biomolecules* 2021; 11(3): 367.
33. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 33.
34. Gonçalves Barros WR, Gonçalves Júnior J. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: A systematic review. *Arch Rheumatol* 2024; 39(4): 566–78.
35. Okorie CL, Nayudu K, Nambudiri VE. Cutaneous findings and treatments in deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA): A review of the literature. *Exp Dermatol* 2024; 33(1): e14934.
36. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr* 2021; 9: 631329.

Nina Emeršič, dr. med., specialistka pediatrije

Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva 20, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: nina.emersic@kclj.si

Prejeto / Received: 11. 9. 2025
Sprejeto / Accepted: 25. 9. 2025

Emeršič N. Genetski vzroki artritis. *Slov Pediatr* 2025; 32(3): 148–154. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2025-3-07>.

Background: Chronic non-cancer pain in children and adolescents is a complex health challenge, defined as pain lasting at least three months and significantly affecting daily activities, cognition, emotions, and behavior. It is recognized as a primary pain type in ICD-11 (2019) and affects about 21% of children and adolescents worldwide, with 1.7–5% experiencing severe forms.

Materials and Methods: This review summarizes current literature on the prevalence, risk factors, diagnostic approaches, and multidisciplinary therapeutic strategies.

Results: Risk factors include female sex, adolescence, elevated BMI, genetic predisposition, psychological factors, family history of chronic pain, and lower socioeconomic status. The most common pain types are headaches and musculoskeletal pain, followed by general pain and back pain. Slovenian data show correlations between anxiety/depression symptoms and pain, with additional risks linked to parental separation, family conflicts, and peer violence.

Conclusions: Chronic pain in children requires a biopsychosocial approach with multidisciplinary team management. Early recognition is crucial to prevent long-term consequences, as 80% of adults with chronic pain report symptom onset in childhood. Integrated care