

## Odmienności chorób autoimmunologicznych i autoinflammatoryjnych – znaczenie dla praktyki klinicznej reumatologa



*Differences between autoimmune and autoinflammatory diseases: significance for the clinical practice of a rheumatologist*

**Eugeniusz J. Kucharz**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Chair and Department of Internal Diseases and Rheumatology, Silesian Medical University in Katowice

**Słowa kluczowe:** odporność wrodzona, odporność nabyta, choroby autoinflammatoryjne, choroby autoimmunologiczne.

**Key words:** innate immunity, adaptive immunity, autoinflammatory diseases, autoimmune diseases.

### Streszczenie

Choroby autoinflammatoryjne (*autoinflammatory diseases*) to grupa chorób zapalnych uwarunkowanych genetycznie, w których patogenie uczestniczy odporność wrodzona. Jest to cecha, która odróżnia je od chorób autoimmunologicznych związanych z zaburzeniami tolerancji wobec własnych antygenów w ramach odporności nabytej. Choroby autoinflammatoryjne i autoimmunologiczne są powiązane, stanowią jednak kontinuum. Wiele objawów chorób autoinflammatoryjnych występuje u chorych leczonych przez reumatologa i wydaje się, że choroby te nie są takie rzadkie, jak rzadko są rozpoznawane.

Celem przedstawionego szkicu poglądowego jest zwrócenie uwagi na pojawiający się w praktyce klinicznej problem nowej grupy chorób, określonych jako choroby lub zespoły autoinflammatoryjne. Nazwą tą staram się określić grupę jednostek chorobowych o zbliżonej patogenie, określanych po angielsku *autoinflammatory diseases*. Oryginalny termin angielski odzwierciedla dwie istotne cechy omawianych chorób [1]: zapalny charakter („inflammatoryjny”) i wewnętrzną lub własną przyczynę wywołującą zapalenie („auto”). Mam odczucie, że zaproponowany termin „autoinflammatoryjny” nie brzmi najlepiej dla ucha polskiego odbiorcy, ale można go traktować jako roboczy. Właściwa terminologia najprawdopodobniej zostanie ustalona z czasem.

### Summary

Autoinflammatory diseases are a group of hereditary inflammatory disorders. Their pathogenesis involves innate immunity. This differentiates the diseases from autoimmune disorders related to disturbed self-tolerance and adaptive immunity. Autoinflammatory and autoimmune diseases are considered, however, as an immunologic disease continuum. A number of symptoms and signs of autoinflammatory diseases are commonly seen in rheumatic patients and it is suggested that the diseases are more common than previously estimated.

The presented synoptic sketch aims at highlighting the issue related to the new group of diseases defined as autoinflammatory diseases or syndromes, which has only recently appeared in clinical practice. What I refer to as 'choroby' or 'zespoły autoinflammatoryjne' in the Polish language, in English is termed 'autoinflammatory diseases' and denotes a group of disease units with similar pathogenic properties. The original English term reflects a couple of pivotal features of the diseases in question [1]: the inflammatory nature (inflammatory), and the internal or self cause of inflammation (auto). Though it seems to me that the suggested Polish term, "autoinflammatoryjny", may sound a bit awkward to the Polish reader, we

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych SUM, ul. Złotowa 45/47, 40-635 Katowice, tel. +48 32 202 99 33, faks +48 32 202 40 25 w. 1288, e-mail: ekucharz@sum.edu.pl, reumatologia@gcm.pl

Praca wpłynęła: 8.05.2013 r.

Aby zrozumieć istotę chorób autoinflammatorych oraz różnice pomiędzy tymi chorobami a chorobami autoimmunizacyjnymi, które na dobre zagościły w świadomości zawodowej reumatologów, pokrótce przypomnę ich istotę.

W organizmie człowieka są dwa współdziałające ze sobą systemy odporności: odporność wrodzona i odporność nabyta. Odporność nabyta to zdolność do rozpoznawania obcych antygenów, ich przetwarzania i przekazywania do wyspecjalizowanych komórek, które uruchamiają mechanizmy swoistego „zwalczania” określonego antygeny, w postaci przeciwciał i ukierunkowanych na swoisty antygen limfocytów T. Odporność nabyta charakteryzuje się praktycznie nieograniczoną zdolnością do odpowiedzi na każdą substancję (spełniającą warunki substancji antygenowej), dużą swoistością, a także pewnym opóźnieniem wystąpienia odpowiedzi immunologicznej w stosunku do pierwszej ekspozycji na antygen. Cechą odporności nabytej jest także pamięć immunologiczna, czyli zdolność do szybkiego uruchomienia odpowiedzi immunologicznej na antygen wcześniej poznany przez układ odpornościowy. Odpowiedź immunologiczna nabyta, jak każdy proces fizjologiczny, może ulegać zaburzeniom. Jednym z nich jest niedostateczna eliminacja linii komórek immunokompetentnych, które rozpoznają antygeny własne organizmu. Leży to u podstaw chorób autoimmunizacyjnych. Choroby te, dobrze znane z praktyki reumatologicznej, są czasami obrazowo nazywane „chorobami z autoagresji”, a ich istotą jest błędne ukierunkowanie procesów odporności nabytej na antygeny własne organizmu. Są więc defektem właściwego „rozpoznania celu” procesów odpornościowych. Najprostszym testem wykrywającym takie zaburzenia jest identyfikacja autoprzeciwciał w surowicy chorego.

Aby proces odporności nabytej przebiegał prawidłowo, musi nie tylko dojść do odróżnienia antygenów własnych i obcych, lecz także identyfikacji obcych antygenów zagrażających ustrojowi człowieka. Proces ten również może ulegać zaburzeniu, co stanowi podstawę chorób alergicznych. Ich istotą jest aktywacja odporności nabytej w stosunku do antygenów obcych (nie są to więc choroby autoimmunologiczne), ale niegroźnych dla ustroju (np. pyłki roślinne).

Procesy odporności nabytej są względnie dobrze poznane, a co ważniejsze – w ogólnym zarysie funkcjonują w świadomości lekarskiej. Inaczej jest z procesami odporności wrodzonej, o której niewiele się pamięta z czasów studenckiej nauki immunologii, ponieważ do niedawna wiedza ta nie miała przełożenia na praktykę kliniczną.

Odporność wrodzona jest ewolucyjnie starsza od nabytej i polega na uwarunkowanej genetycznie zdolności wykrywania białek lub polisacharydów typowych dla patogenów. Są one określone jako struktury molekularne typowe dla niebezpiecznych lub chorobotwórczych mikroorganizmów (*danger-associated molecular patterns*,

may leave it as a tentative label. Adequate terminology will probably develop with time.

To understand the nature of autoinflammatory diseases and differences between autoinflammatory and autoimmune disorders, well established in the clinical practice of a professional rheumatologist, let me briefly outline the nature of the latter.

The human body is composed of two immune systems operating together: the innate and the adaptive immune systems. Innate immunity consists in the ability to identify, process and transfer foreign antigens to specialised cells – T lymphocytes – which trigger off the mechanism of "combating" a given antigen, and the ability to produce antigen-specific antibodies. The adaptive (also referred to as acquired) immune system, on the other hand, features a practically unlimited ability to respond to any substance (provided it meets the conditions of an antigenic substance), high specificity, and a somewhat delayed immunological response in relation to primary exposure to an antigen. Another quality of adaptive immunity is immunological memory, i.e. the capacity to trigger a rapid immune response to any antigen that has been 'remembered' by the immune system. Like any physiological process, the adaptive immune response is subject to disorders. One such disorder is insufficient elimination of immunocompetent cell lines that can recognise self-antigens, which underlies autoimmune diseases. Well known from rheumatologic practice, autoimmune diseases are at times referred to as caused by autoaggression, and they involve misdirection of acquired immunity processes and reaction with self-antigens. Hence, they default in recognition of the target of immunological processes. The simplest test allowing for recognition of said disorders is identification of serum autoantibodies.

Apart from distinguishing self from foreign antibodies, smooth operation of the adaptive immunity process requires an ability to identify foreign antigens which threaten the human body. The process may also be subject to disorders and is a background of allergy diseases. Their most essential element is activation of acquired immunity against foreign antigens (thus, they are not autoimmune diseases) that are harmless to the system (such as pollen).

Acquired immunity processes have been relatively well investigated and, more importantly, doctors are familiar at least with their general outline. This is contrary to the processes of innate immunity studied in schools, which until recently had been untranslatable into clinical practice and hence are hardly remembered.

In evolutionary terms, innate immunity precedes adaptive immunity and consists in a genetically determined ability to identify proteins or polysaccharides that are typical of pathogens. They are defined as danger-associated

*pathogen-associated molecular patterns*). Receptory dla tych określonych struktur cząsteczkowych (*pattern recognition receptors*) uruchamiają, po połączeniu z ligandem, aktywację granulocytów i komórek fagocytyzujących. Prowadzi to do eliminacji zakażenia (przynajmniej w założeniu) i ułatwia proces naprawczy. W procesach tych istotną rolę odgrywa zapalenie. Odporność wrodzona ma więc zdeterminowany genetycznie zakres antygenów, na które reaguje, przy czym reakcja ma charakter natychmiastowy. Nie ma też mechanizmu pamięci immunologicznej.

Procesy odporności wrodzonej, podobnie jak inne procesy, mogą ulegać zaburzeniom. Dotychczas poznane schorzenia uwarunkowane tym mechanizmem to defekty genetyczne charakteryzujące się nadmierną, nieprawidłową odpowiedzią zapalną na mały, czasami niedający się określić bodziec. Są to więc stany nadreaktywności zapalnej.

Termin „choroby autoinflammatoryjne” został wprowadzony w 1999 r. [2]. Z czasem poznano kilka chorób z tej grupy o odmiennym patomechanizmie, zawsze jednak sprowadzającym się do nadmiernej reakcji zapalnej. W 2006 r. McGonagle i McDermott [3] zaproponowali analizę chorób autoinflammatorynych i autoimmunologicznych jako układu ciągłego. Typowe przykłady chorób znajdują się na jego krańcach, a część schorzeń łączy w sobie elementy patogenetyczne zapalenia (typu „autoinflammatorygo”) i zaburzeń autoimmunologicznych. Jest to zrozumiałe, ponieważ procesy odporności wrodzonej i nabytej są powiązane. Poza tym proces zapalny jest składową reakcji odpornościowej uwarunkowanej tak odpornością wrodzoną, jak i nabytą.

Zestawiając typowe zjawiska zachodzące w chorobach autoinflammatorynych i autoimmunologicznych należy wskazać na następujące odmienności. W chorobach autoinflammatorynych istotną rolę odgrywają granulocyty obojętneochłonne i makrofagi, a w chorobach autoimmunologicznych – limfocyty T i limfocyty B. Ze względu na udział tych ostatnich występowanie autoprzeciwciał jest bardzo częste w chorobach autoimmunologicznych, a ze względu na pamięć immunologiczną choroby mają charakter stale postępujący. Inaczej jest w chorobach autoinflammatorynych, gdzie nie występują (przynajmniej w typowych postaciach klinicznych) autoprzeciwciała, a choroby mają charakter okresowy, tj. zaostrzenia (możliwe bez uchwytanych dla nas przyczyn) występują po okresach (różnie długich) całkowitej remisji oraz braku klinicznych i laboratoryjnych zmian typowych dla zapalenia [4–6]. Uważa się też, że choroby autoinflammatoryjne są uwarunkowane genetycznie, zwykle dotyczą jednego genu kodującego białka uczestniczącego w rozpoznaniu antygenów bakteryjnych lub wirusowych bądź uruchamiającego reakcję zapalną. Choroby autoimmunologiczne są zaś tylko częściowo uwarunkowane genetycznie, defekt ma charakter wielo-

molekularnych i patogen-associated molecular patterns. Upon binding to a ligand, pattern recognition receptors trigger granulocyte and scavenger cell activation. This leads to elimination of inflammation (or at least it is so assumed) and facilitates the reconstructive process. Inflammation plays an essential role in these processes. Thus, innate immunity has a genetically regulated antigen repertoire it reacts to (the reaction being rapid in nature). In addition, there is a mechanism of immune memory.

Similarly to other processes, innate immunity actions may be disturbed. Amongst diseases preconditioned by the mechanism, there are genetic defects characterised by an excessive and inadequate inflammatory response to an insignificant or unspecified stimulus. Therefore, they are the conditions of increased inflammatory reactivity.

The phrase "autoinflammatory diseases" was introduced in 1999 [2]. With time, we have become familiar with several diseases of various pathomechanisms, yet with a common denominator – an excessive inflammatory reaction. In 2006, McGonagle and McDermott [3] suggested analysing autoinflammatory and autoimmune diseases as a continuum. The classical examples of the above diseases are placed far apart in the continuum, while mixed pattern diseases, i.e. those which combine pathogenic elements of inflammation (autoinflammatory in nature) with autoimmune disorders, are in the centre. It is well understood for the innate and adaptive immunity processes are interrelated. Furthermore, an inflammatory process is a component of an immune reaction preconditioned by both innate and adaptive immunity.

When juxtaposing typical phenomena occurring in autoinflammatory diseases with events that are characteristic of autoimmune diseases, we should note the following differences. A pivotal role in autoinflammatory diseases is played by neutrophil granulocytes and macrophages, whereas in autoimmune diseases T and B lymphocytes play such a role. Due to the presence of the latter, autoimmune diseases feature high frequency of autoantibody presentation, whereas immunological memory is the cause of their permanently progressive nature. Quite the opposite, in the case of autoinflammatory diseases there are no autoantibodies (at least in typical clinical pictures), and the character of the disease is periodic: flares (appearing without any material reason) follow periods of complete remission (that vary in length) with no clinical features or laboratory findings typical of inflammation [4–6]. Autoinflammatory diseases are considered to be genetically determined. Typically, a disease is related to a single protein coding gene participating in the process of bacteria or virus antigen recognition or triggering off an inflammatory reaction. On the other hand, genetic determination of autoimmune diseases is only partial and they are polygenic conditions that involve class II

genowy i dotyczą antygenów klasy II głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC) i innych genów odpowiedzi odpornościowej nabytej.

Podział chorób autoinflammatorych na podstawie patomechanizmu został ogłoszony w 2009 r. [7]. Wyróżniono sześć grup chorób:

- zaburzenia aktywacji interleukiny 1 $\beta$ , czyli inflamasomopatie,
- zespół aktywacji czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B,
- zaburzenia struktury czwartorzędowej białek uczestniczących w procesie zapalenia (*protein misfolding disorders*),
- choroby związane z zaburzoną czynnością układu dopełniacza,
- choroby związane z zaburzoną transdukcją sygnału z receptorów cytokinowych,
- zespoły aktywacji makrofaga.

Celem niniejszej pracy nie jest szczegółowy opis mechanizmów prowadzących do nadreaktywności zapalnej w chorobach autoinflammatorych. Można jednak przyjąć, że choroby te występują częściej, niż są rozpoznawane. Okresowe, nawracające stany zapalne są zwykle leczone antybiotykami zgodnie z założeniem, że są wywołane przez zakażenia bakteryjne. Leczenie to może sprawiać wrażenie skutecznego, choroby mają bowiem charakter samoograniczający się, tj. stan zapalny mija szybciej lub wolniej, aby pojawić się ponownie za jakiś czas.

Aby odnieść powyższe rozważania do praktyki klinicznej, należy przypomnieć kilka faktów klinicznych o chorobach autoinflammatorych. Są to raczej choroby rzadkie, chociaż ich lista stale się wydłuża i obecnie liczy ponad 10 pozycji. Ich opis będzie przedmiotem odrębnej pracy, natomiast w niniejszym artykule wskazane zostaną objawy stosunkowo częste u chorych i częściowo wspólne dla omawianej grupy chorych. Należy do nich gorączka bez innej uchwytnej przyczyny, najczęściej okresowa, niereagująca na leczenie antybiotykami. Częste są zarówno zapalenia stawów pojedynczych, jak i wielostawowe. Nierzadko dochodzi do wysięków w błonach surowicznych, a niekiedy do zapalenia otrzewnej niewłaściwie kwalifikowanego do zabiegu chirurgicznego. Częste są również zmiany skórne, np. wysypki różnego rodzaju, czasami przypominające pokrzywkę, na ogół nieswędzące. Zapaleniu i gorączce towarzyszą bóle mięśniowe i powiększenie węzłów chłonnych. Może dochodzić do rozwoju amyloidozy.

Powyższy ogólny obraz chorób autoinflammatorych jest typowy dla pacjentów spotykanych w praktyce klinicznej reumatologa. Dlatego pozornie zbyt obszerne teoretyczne rozważania we wstępie do niniejszego artykułu wydają się mieć przełożenie praktyczne, co więcej, część chorób autoinflammatorych może być dość skutecznie leczona objawowo [8].

*Autor deklaruje brak konfliktu interesów.*

major histocompatibility complex (MHC) antigens and other genes of the acquired immune response.

The following pathomechanism-based classification of autoinflammatory diseases was presented in 2009 [7]. Six disease groups were distinguished:

- interleukin-1 $\beta$  activation disorders, i.e. inflamasomopathies
- nuclear factor NF- $\kappa$ B activation syndrome,
- protein misfolding disorders,
- complement system disorder-related diseases,
- diseases related to disturbed cytokine receptor signal transduction,
- macrophage activation syndromes.

It is not the objective of this paper to provide a detailed description of mechanisms leading to the development of inflammation-related over-reactivity in autoinflammatory diseases. Nevertheless, one needs to stress that they appear more frequently than they are diagnosed. Periodical, recurring inflammations are most often treated with antibiotics on the assumption that their underlying cause is bacterial infection. Treatment may seem effective as diseases are self-limiting, which means that inflammation runs a definite, faster or slower, limited and recurrent course.

To put the above theory into clinical practice, we need to remember a number of clinical facts concerning autoinflammatory diseases. Although relatively uncommon, their list is expanding. Currently the autoinflammatory disease list has more than 10 items. They will be discussed in another research paper; meanwhile, this paper will focus on indicating common patient symptoms, some of which can be detected in all patients in the discussed group. They include fever occurring without any perceptible cause. Most often it is periodic fever nonresponsive to antibiotic treatment. Frequent single- or multi-joint inflammation is also common. Effusions in serous membranes are not infrequent, and sometimes peritonitis may develop, which is improperly qualified for surgical treatment. Dermatological lesions are also quite common and they include all kinds of rash, sometime urticaria-like rash, most often non-itching ones. Both the inflammation and fever are accompanied by myalgia and enlarged lymph nodes. At times amyloidosis may occur.

The above general picture of autoinflammatory diseases is characteristic of patients that rheumatologists meet in their clinical practice. Therefore, the seemingly excessive theoretical considerations presented in the introduction to the article appear to have a practical dimension and, more importantly, an increasing number of autoinflammatory diseases may be symptomatically treated with positive outcomes [8].

*Author declares no conflict of interest.*

## Piśmiennictwo

1. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDermott MF. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 505-533.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunologic diseases. *PLOS Medicine* 2006; 3: e297.
4. Lamkanfi M, Dixit VM. Modulation of inflammasome pathways by bacterial and viral pathogens. *J Immunol* 2011; 187: 597-602.
5. Lamkanfi M, Walle LV, Kanneganti TD. Deregulation inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev* 2011; 243: 163-173.
6. Stankovic K, Grateau G. Auto inflammatory syndromes: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 544-550.
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 621-668.
8. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2001; 12: 81-86.