



## Deficit antagonistu IL-1Receptoru (DIRA)

### O co se jedná?

Deficit antagonistu IL-1Receptoru (DIRA) je vzácným vrozeným onemocněním. Postižené děti trpí závažným zánětem kůže a kostí, mohou být postiženy i další orgány, jako např. plíce. Pokud není léčeno může vést k závažnému postižení a dokonce způsobit smrt.

### O jak časté onemocnění se jedná?

DIRA je velmi vzácné onemocnění. V současné době je ve světě popsáno méně než 10 případů.

### Co je příčinou nemoci?

DIRA je geneticky podmíněným, vrozeným onemocněním. Odpovědný gen je označován jako IL1RN. Je zdrojem bílkoviny, antagonistu IL-1Receptoru (IL-1RA), který hraje roli v přirozeném tlumení zánětu. IL-1RA neutralizuje bílkovinu interleukin-1 (IL-1), která je v lidském těle účinným zánětlivým poslem. Pokud je v genu IL1RN přítomna mutace, jako je tomu v případě DIRA, nedochází k produkci IL-1RA. Díky tomu nemá IL-1 protivníka a u pacienta se rozvine zánět.

### Jedná se o dědičné onemocnění?

Ano, jedná se autozomálně recesivní onemocnění (to znamená, že nemoc není vázána na pohlaví a ani jeden z rodičů nemusí mít projevy). Tento typ dědičného přenosu znamená, že pro rozvoj nemoci jsou potřebné dva postižené geny, jeden od otce a druhý od matky, tedy oba rodiče jsou přenašeči (přenašeč má jednu ze svých dvou kopií příslušného genu mutovanou, ale netrpí nemocí). Riziko postižení dalšího dítěte těchto rodičů onemocněním DIRA je 25%. Prenatální diagnostika je možná.

### Proč moje dítě onemocnělo? Dalo se tomu předejít?

Dítě onemocnělo, protože se narodilo s geny, které způsobují onemocnění DIRA.

### Jedná se o nakažlivé onemocnění ?

Ne, nejedná.

### Jaké jsou hlavní projevy onemocnění?

Hlavní projevy jsou spojeny se zánětem kůže a kostí. Kožní postižení se projevuje zarudnutím, hnisavými puchýři a olupováním, které se mohou objevit kdekoli na těle. Kožní projevy vznikají samy od sebe, ale může je zhoršovat lokální poranění, jako je třeba kanylace žíly. Zánět kostí se projevuje bolestivým zduřením se zarudnutím a proteplením přiléhající kůže. Postižení kostí může být v řadě míst, včetně končetin a žeber. Zánět typicky postihuje periost, vrstvu tkáně, která je na povrchu kostí. Periost je velmi citlivou tkání. Bolest pak způsobuje zvýšenou dráždivost a celkově nedobrá stav postižených dětí. To může vést k poruše příjmu potravy a zpomalení růstu. Zánět uvnitř kloubů nepatří mezi typické projevy DIRA. Nehty pacientů s DIRA se mohou deformovat.

### **Je onemocnění u všech dětí stejné?**

Všechny postižené děti jsou vážně nemocné. Přesto není nemoc u každého stejná, dokonce ani u příslušníků jedné rodiny nemusí probíhat stejně.

### **Liší se nemoc u dětí od onemocnění dospělých?**

Onemocnění DIRA bylo dosud popsáno pouze u dětí. V minulosti, dříve než byla známa účinná léčba, tyto děti umíraly před dosažením dospělosti. Tím pádem projevy DIRA v dospělosti nejsou známy.

### **Jak se nemoc diagnostikuje?**

Základem pro stanovení klinického podezření z DIRA je přítomnost typických klinických projevů u dítěte. Onemocnění lze potvrdit pouze genetickou analýzou, která prokáže přítomnost 2 mutovaných genů, od každého rodiče jeden. Tato analýza není dostupná ve všech centrech.

### **Jaký je význam vyšetření?**

Krevní tety jako je sedimentace (FW), CRP, krevní obraz a fibrinogen jsou ukazateli zánětlivé aktivity onemocnění. Obvykle jsou opakovány, jakmile je dítě bez potíží, aby se zjistilo, zda poklesly zpátky k normě. Malé množství krve je použito ke genetickému vyšetření. Děti léčené anakinrou mají pravidelné vyšetření krve a moči za účelem monitorace.

### **Dá se nemoc léčit nebo vyléčit?**

DIRA nelze vyléčit, ale je možné dostat projevy pod kontrolu dlouhodobou léčbou.

### **Jaká léčba je k dispozici?**

Pro onemocnění DIRA není podávání klasických protizánětlivých léků dostatečné. Vysoké dávky kortikosteroidů mohou zmírnit klinické projevy, ale obvykle pouze za cenu vedlejších nežádoucích účinků. Analgetika jsou obvykle třeba ke zmírnění bolesti kostí, dokud se nedostaví efekt anakinry. Anakinra (preparát Kineret®) je uměle připravený IL-1RA, bílkovina, kterou pacienti s DIRA postrádají. Denní injekční podání anakinry je zatím jedinou známou účinnou léčbou. Jejím podáváním se nahradí nedostatek vlastního IL-1RA a nemoc je uvedena pod kontrolu. Lze tak předejít novému vzplanutí choroby. Po stanovení diagnózy je třeba dlouhodobá, pravděpodobně celoživotní léčba. Při denním podávání léku se u většiny pacientů projevy nemoci vymizí, i když v některých případech je pozorován pouze částečný efekt. Dávku léku by rodiče neměli sami upravovat, aniž by se poradili se svým lékařem. Pokud pacient přestane dostávat injekce, nemoc se vrací. Jelikož se jedná o život ohrožující onemocnění, je třeba tomu předejít.

Anakinra je velmi drahý lék, proto nemusí být ve všech zemích k dispozici.

### **Jaké jsou vedlejší účinky léčby?**

Nejnepríjemnějším vedlejším účinkem anakinry je bolestivá reakce v místě vpichu injekce, podobná štípnutí hmyzem. Injekce jsou bolestivé zejména v prvních týdnech léčby. Během léčby anakinrou pro jiná onemocnění než DIRA byly pozorovány také infekce. Není známo, zda se toto vztahuje i na pacienty s DIRA. Některé děti léčené anakinrou přiberou na váze víc, než je přiměřené. Ani zde není známo, jestli se to týká i pacientů s DIRA. Anakinra se u dětí používá až od začátku 21. století, proto se toho o dlouhodobých vedlejších účincích léčby příliš neví. Jakmile děti dospějí, mohou chtít samy plánovat vlastní rodinu. Zatím není známo, jestli je podávání anakinry v těhotenství bezpečné.

**Jak dlouho by měla léčba trvat?**

Jedná se o celoživotní léčbu.

**Jak je to s alternativní a doplňkovou léčbou?**

Taková léčba neexistuje.

**Jaká forma pravidelných kontrol je třeba?**

Léčené děti by měly mít pravidelné vyšetření krve a moči alespoň dvakrát ročně.

**Jak dlouho bude nemoc trvat?**

Jedná se o celoživotní onemocnění.

**Jaké jsou dlouhodobé perspektivy (prognóza) nemoci?**

Pokud je léčba anakinrou zahájena včas a je v ní pokračováno dlouhodobě, děti s DIRA mají pravděpodobně šanci žít normálním životem. Pokud je diagnóza stanovena pozdě nebo je léčba nedostatečná, choroba se může zhoršovat. To může vést k poruše růstu, těžkým deformitám kostí, invalidizaci, jizvení kůže a případně až ke smrti.

**Je možné se úplně uzdravit?**

Ne, protože se jedná o vrozené onemocnění. Přesto celoživotní léčba anakinrou dává pacientům šanci žít normální život bez větších omezení.

**Každodenní život**

Nejobtížnější je pro dítě a jeho rodinu obvykle období před stanovením diagnózy DIRA. Po jejím potvrzení a zahájení léčby většina dětí vede téměř normální život. Některé děti se musejí potýkat s kostními deformitami, které je mohou významně funkčně omezovat. Denní injekce anakinry mohou také znamenat významnou zátěž. Rodina je omezena v cestování díky nutnosti skladovat lék v chladu. Psychologická zátěž spojená s představou celoživotní léčby není zanedbatelná a je třeba se s ní zabývat např. prostřednictvím různých vzdělávacích programů.

**Jak je to se školou?**

Pokud nemoc nezpůsobila závažnou invalidizaci a je plně pod kontrolou díky léčbě, nemusí být školní docházka nijak omezena.

**Jak je to se sporty?**

Pokud nemoc nezpůsobila závažnou invalidizaci a je plně pod kontrolou díky léčbě, nemusí být sportovní aktivity nijak omezeny. Poškození kostních struktur, ke kterému dochází v začátku onemocnění, může omezit některé fyzické aktivity, ale další restrikce nejsou nutné.

**Jak je to se stravou?**

Není třeba žádná speciální dieta.

**Může podnebí ovlivnit průběh nemoci?**

Ne.

**Může být dítě očkováno?**

Ano, může.

**Jak je to s pohlavním životem, těhotenstvím a antikoncepcí?**

V této oblasti nejsou zatím k dispozici žádné informace.