



υβριδικό
**2° Πανελλήνιο
Θερινό Συμπόσιο
Μυοσκελετικής Υγείας**
Με φυσική παρουσία
**Διαδραστική συζήτηση
περιστατικών**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

**Ερέτρια
16-19
Ιουνίου 2022**
Eretria
Hotel & Resort
www.epemy.gr

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα: Τι νεότερο από τα real world data Ασθενής με Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό (FMF)



Παναγιώτης Σκένδρος
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας
**Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
& Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας ΔΠΘ**
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
www.inflathrace.gr



Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων Disclaimers

Honoraria as an advisory board member and/or as a speaker

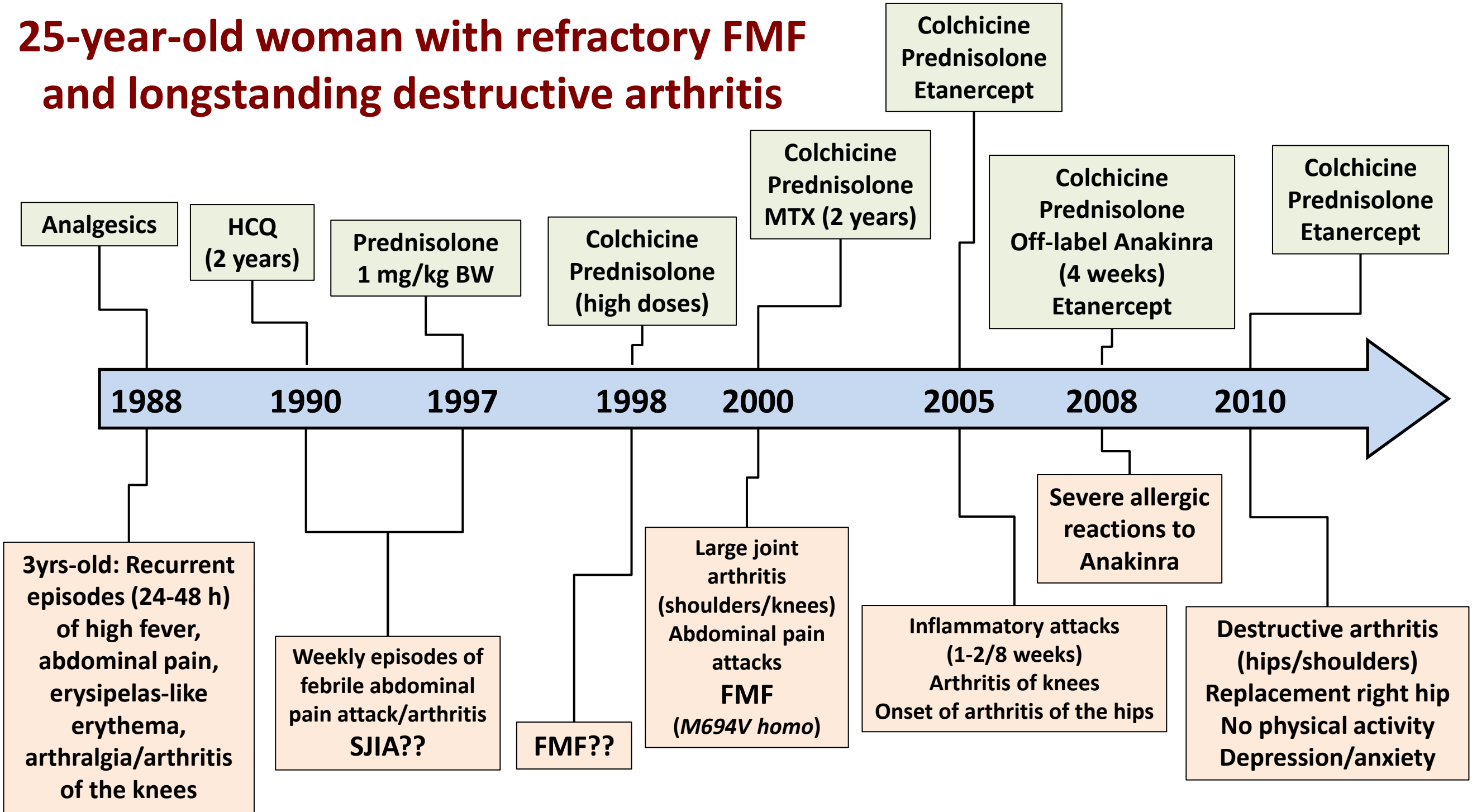
- Celgene, Novartis, Pfizer, SOBI AB

Clinical trials - Principal Investigator or Sub-Principal Investigator

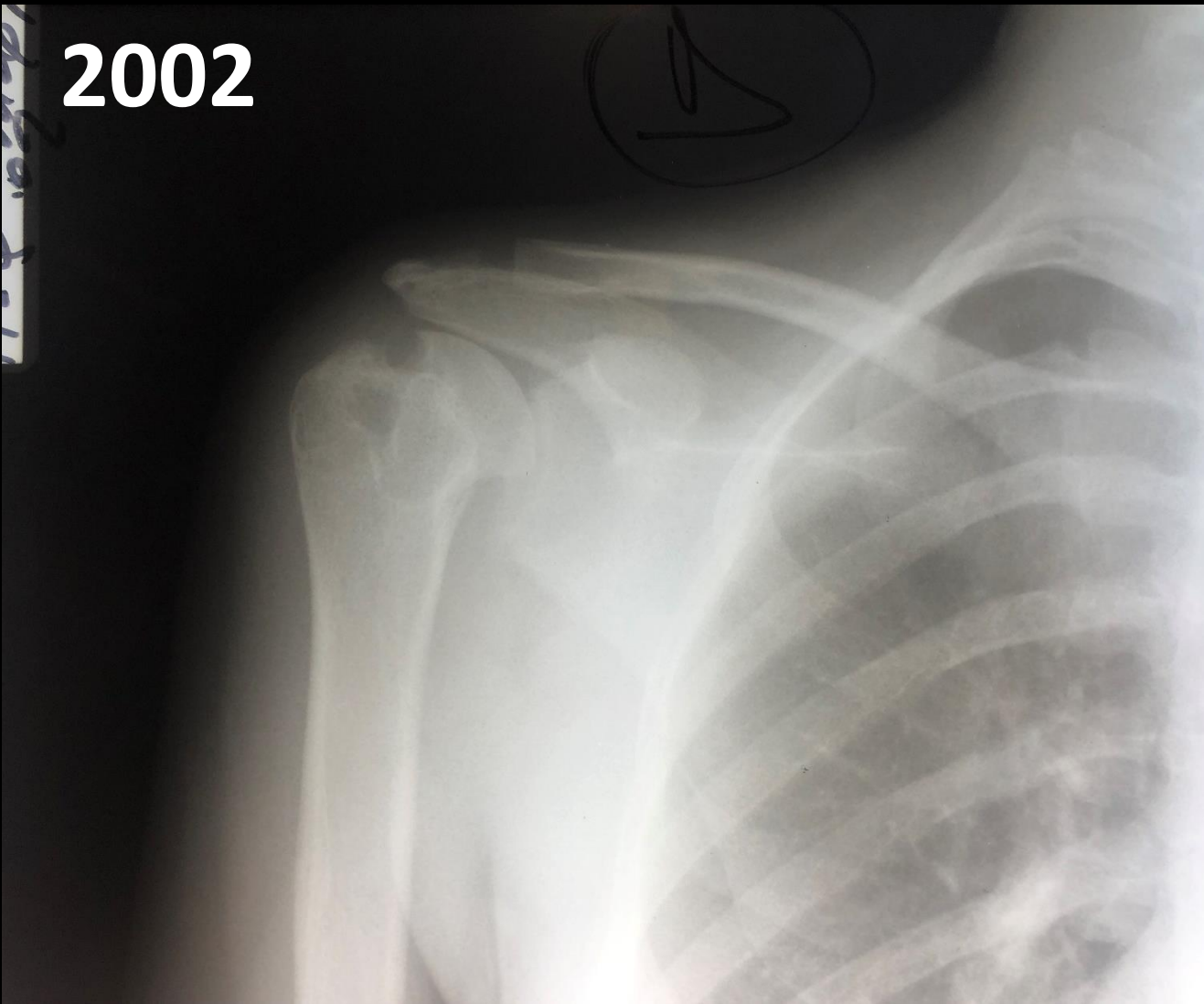
- Celgene, Novartis, Takeda, Lilly, Leo

- ✓ *Η παρουσίαση αυτή προορίζεται μόνο για μη-προωθητικό επιστημονικό σκοπό και μπορεί να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή τις ενδείξεις τους, που επί του παρόντος μπορεί να είναι υπό διερεύνηση ή/και που δεν έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές.*
- ✓ *Η παρουσίαση αυτή εκφράζει αποκλειστικά τις απόψεις του ομιλητή*
- ✓ *Οι πληροφορίες που περιέχονται είναι ακριβείς κατά τη δημιουργία της παρουσίασης*
- ✓ *Τυχόν δεδομένα σχετικά με προϊόντα τα οποία δεν ανήκουν στη Novartis βασίζονται σε δημόσια διαθέσιμες πληροφορίες κατά τη δημιουργία της παρουσίασης*

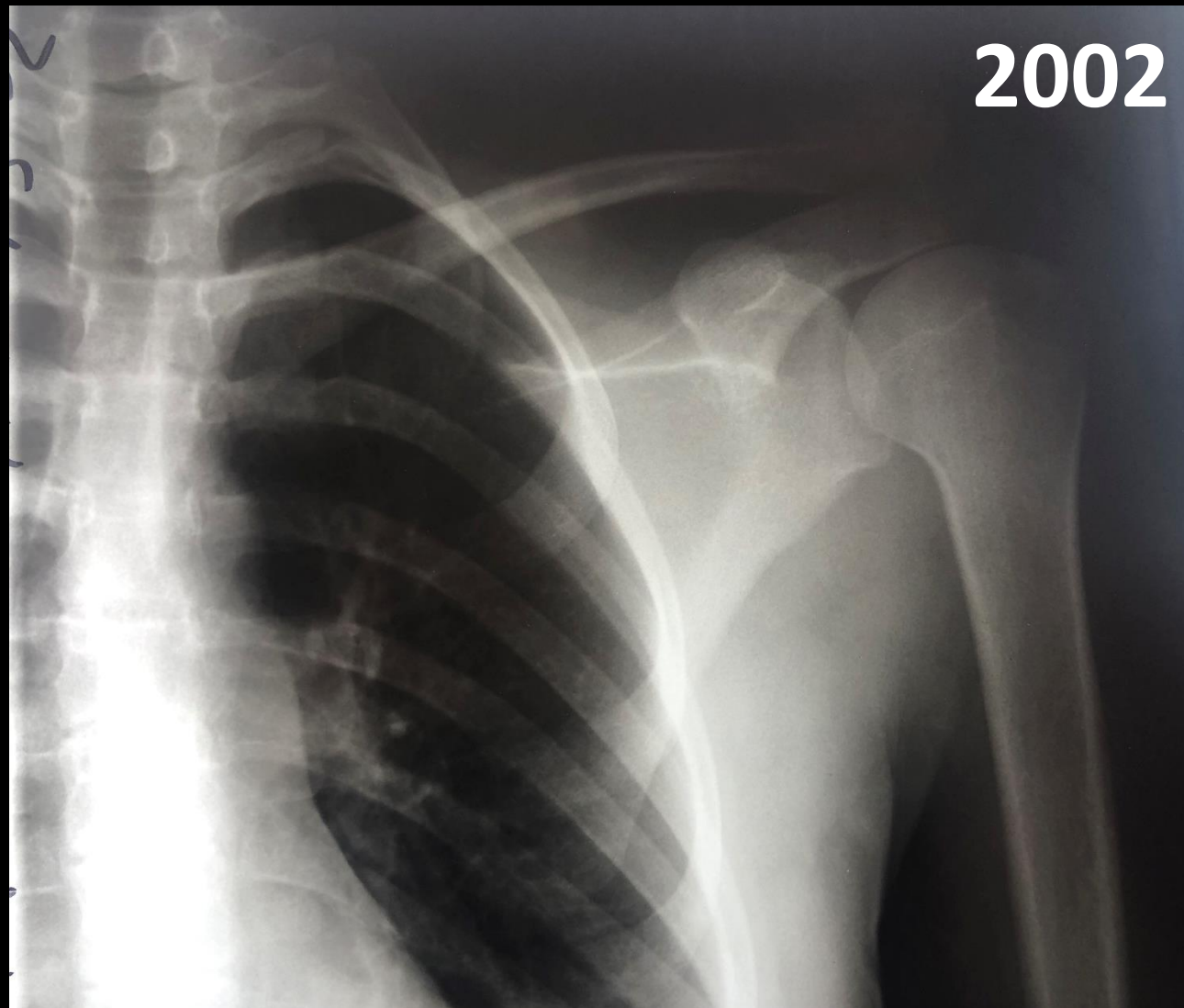
25-year-old woman with refractory FMF and longstanding destructive arthritis



2002



2002



2007

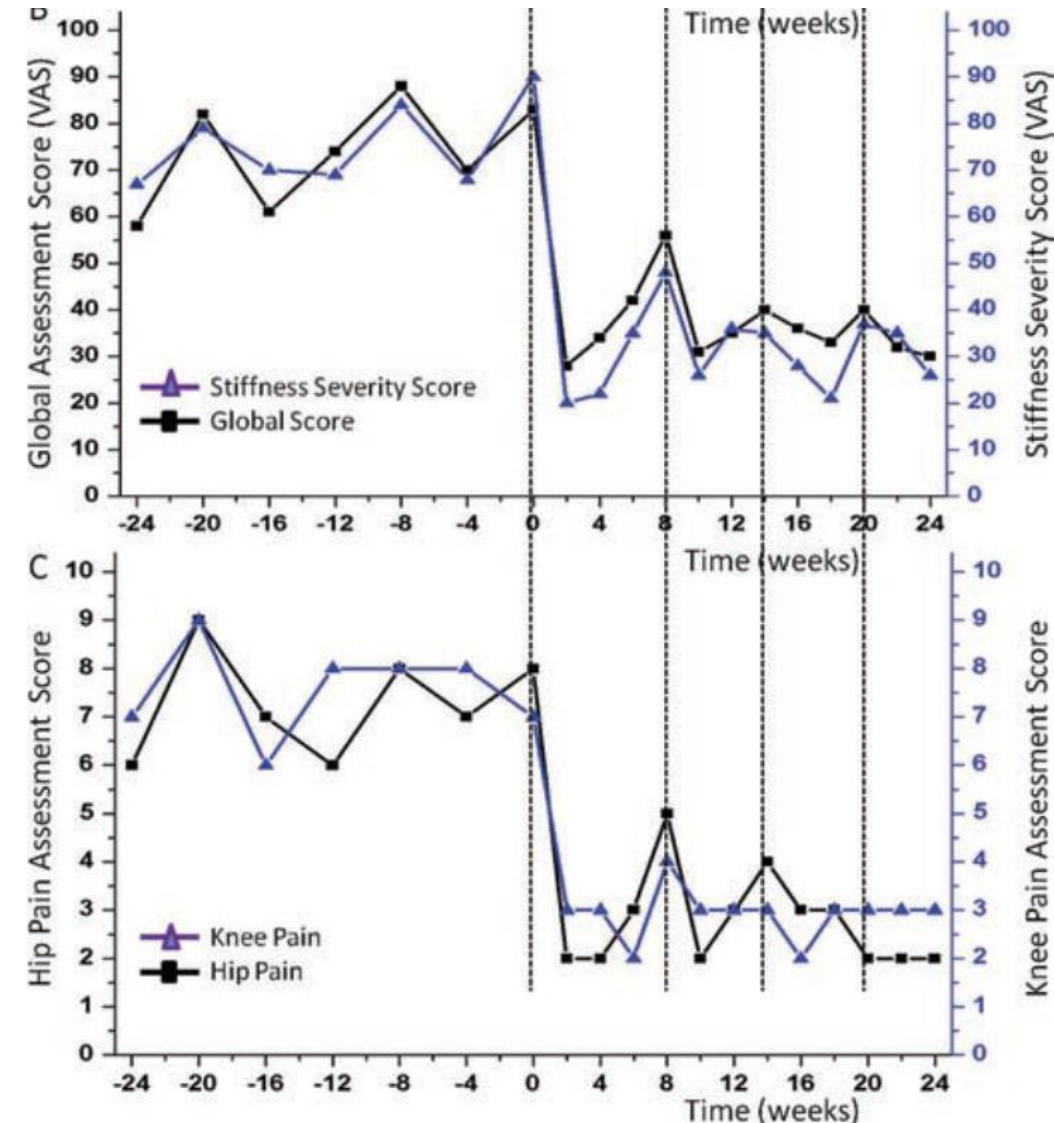
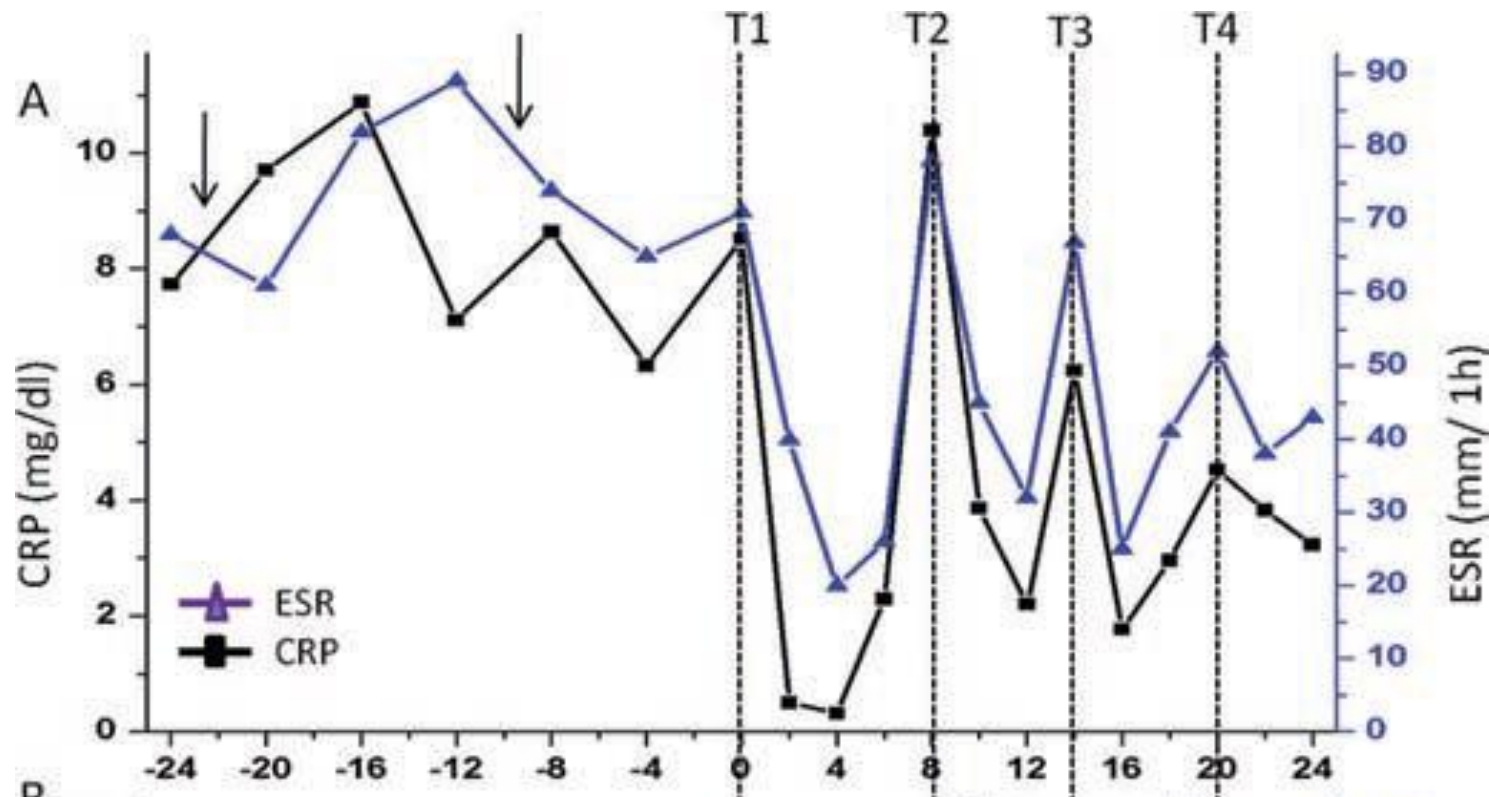


2010



25-year-old woman with refractory FMF and longstanding destructive arthritis

- 2010: Initiation of canakinumab 150 mg/8 weeks, step-up 150 mg/6 weeks
- Colchicine 2 mg/day, prednisolone 2.5-5 mg/day



2010-2021 (12 years) under IL-1 β inhibition

- Canakinumab (CAN) 150 mg/8 weeks, step-up/down 150 mg/2-4-6 weeks
- Colchicine 1.5 mg/day, prednisolone 2.5-5 mg/day
- Successful replacement of the left hip and right shoulder (2011, 2017)
- Absence of active arthritis and febrile abdominal pain attacks. No signs of albuminuria
- Absence of adverse events, no serious infections
- Full-time employed/no missing work days, no antidepressants, good physical activity
- **2018:** pregnancy, cessation of CAN at 4th week of gestation, maintenance of colchicine, 3 FMF attacks during pregnancy after CAN cessation, no other complication, one healthy son without FMF symptomatology since today
- **2021:** Fully vaccinated against SARS-CoV-2, efficient antibody response
- **Early 2022:** asymptomatic COVID-19 infection

Baseline



Follow-up 6 months



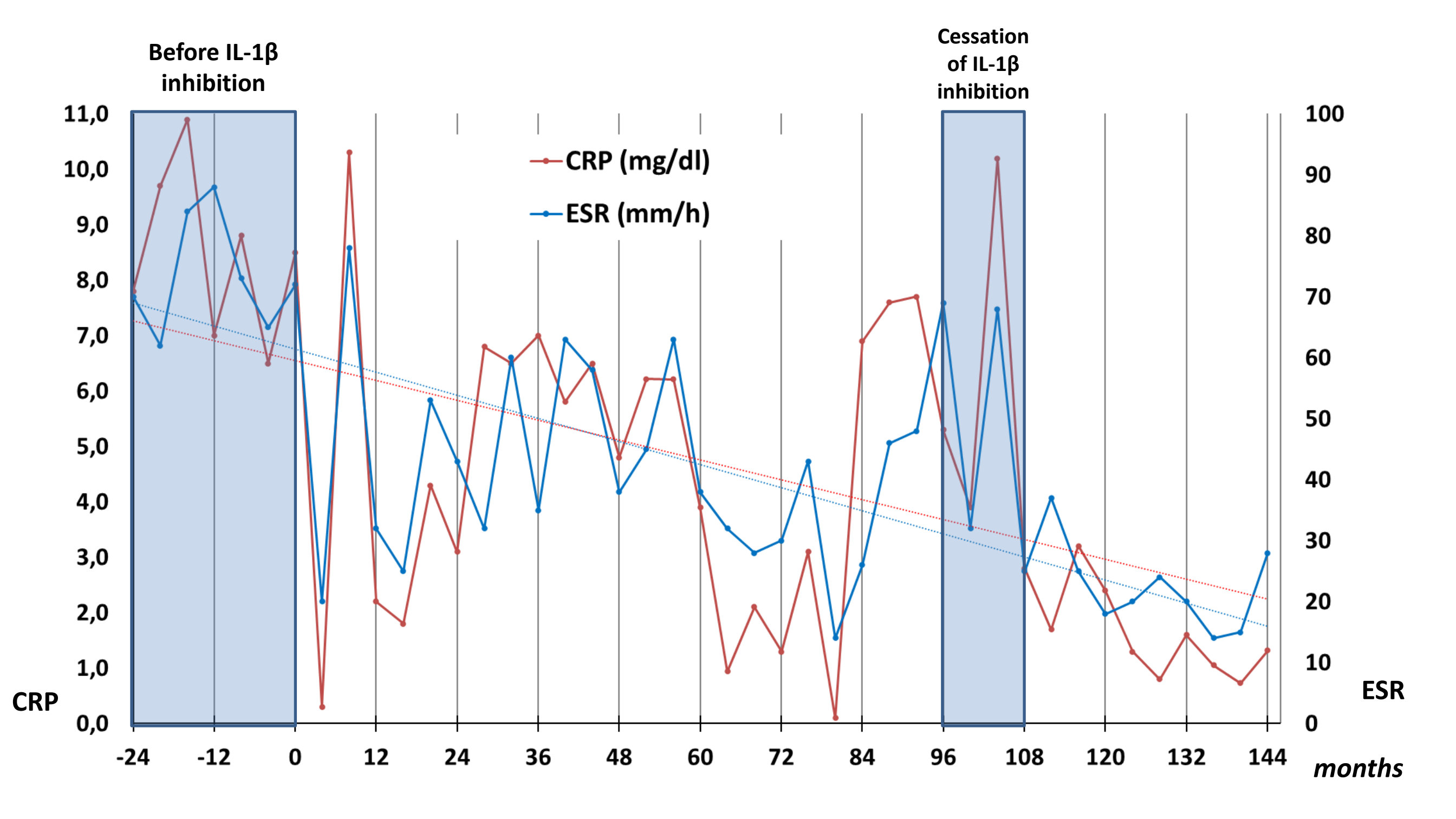
Follow-up 42 months



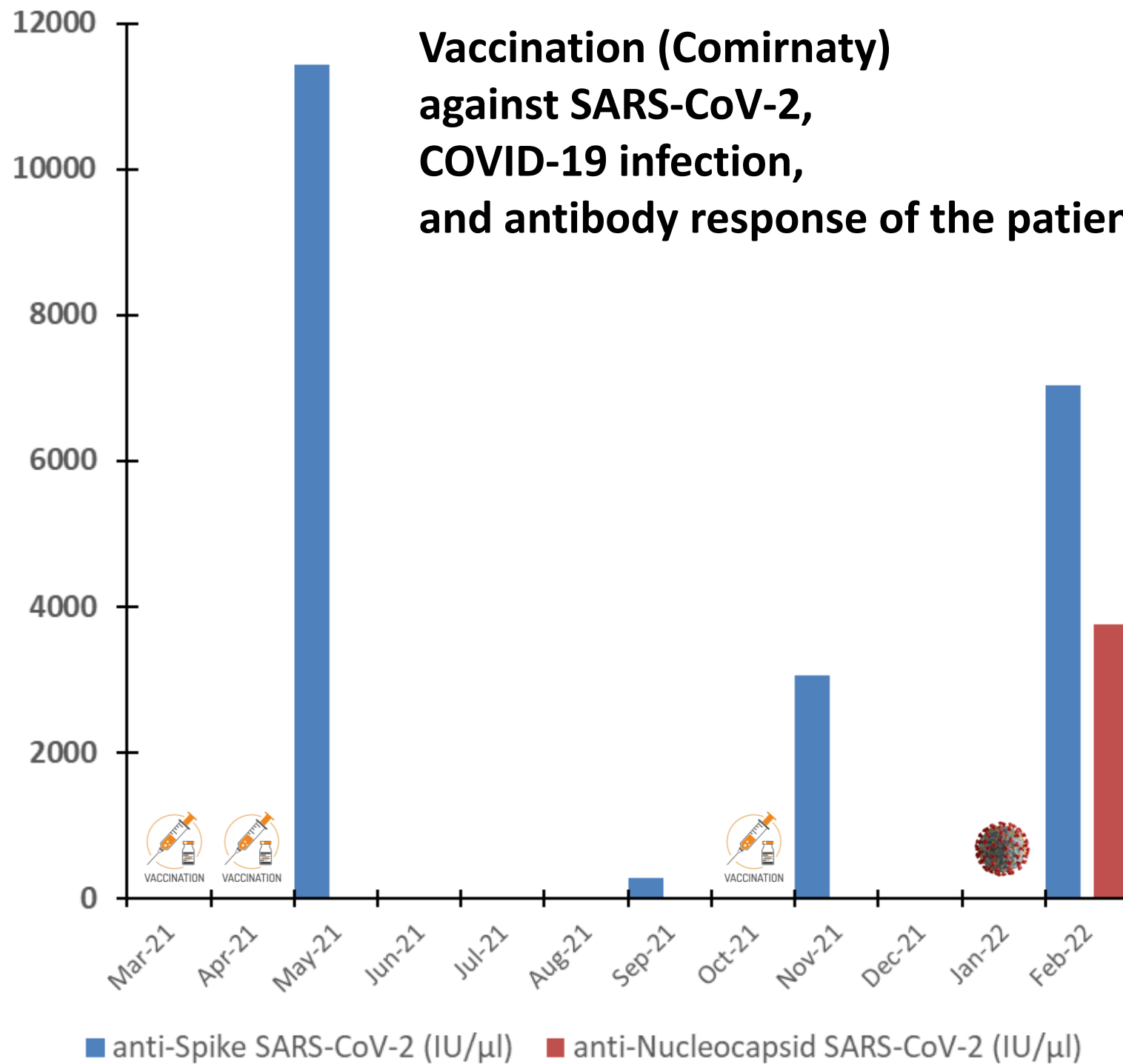
MRI Coronal short tau inversion recovery (STIR) images of the left knee

Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, et al. Ann Rheum Dis. 2011

Skendros P, Papagoras C, Oikonomou A , et al. Ann Rheum Dis. 2014 (suppl 2)



**Vaccination (Comirnaty)
against SARS-CoV-2,
COVID-19 infection,
and antibody response of the patient**

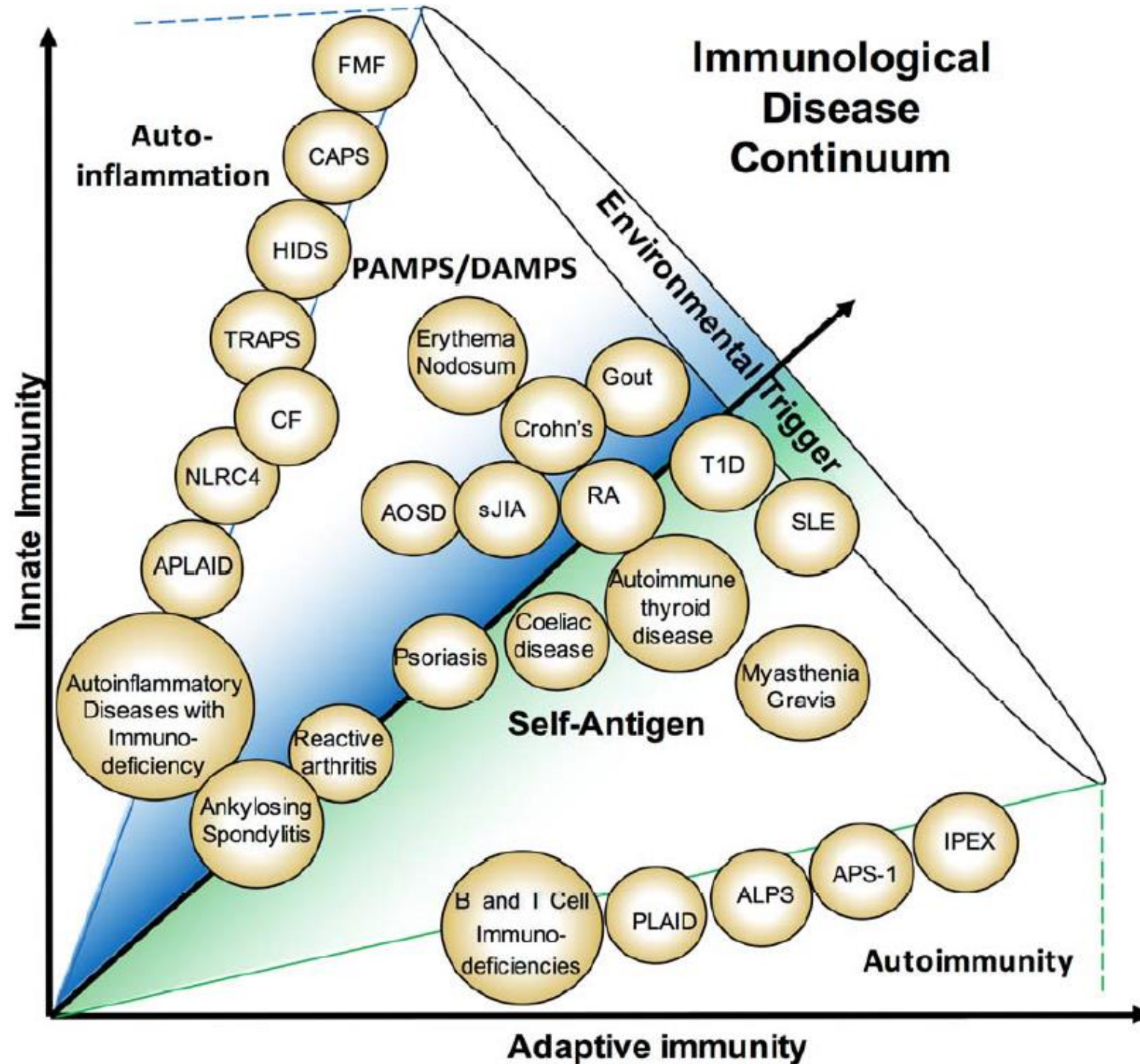


Non-Infectious Inflammatory Diseases (NIID)

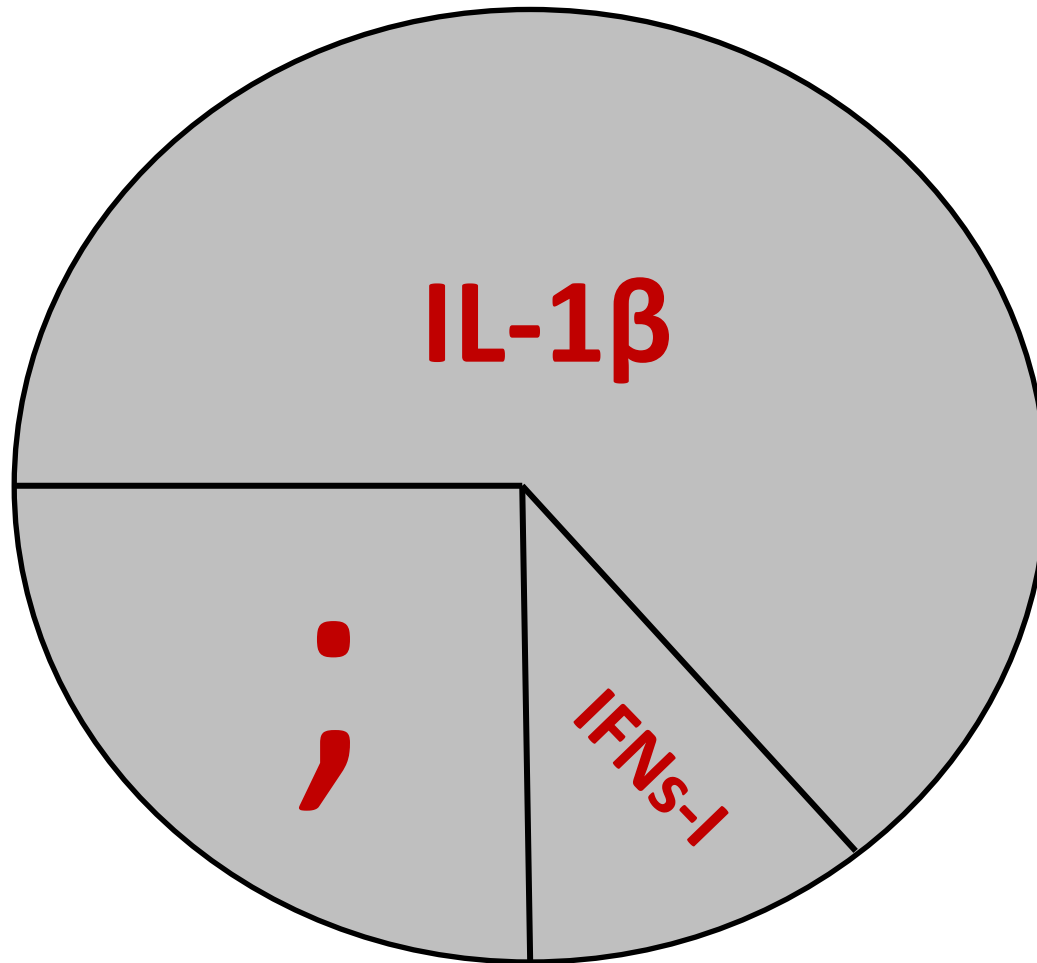
Major causes of inflammation in Internal Medicine

- ✓ **Autoimmune diseases**
- ✓ **Autoinflammatory diseases**

- Vanderschueren S, et al. Arch Intern Med 2003
- Bleeker-Rovers CP, et al. Medicine (Baltimore) 2007
- Horowitz HW. N Engl J Med 2013

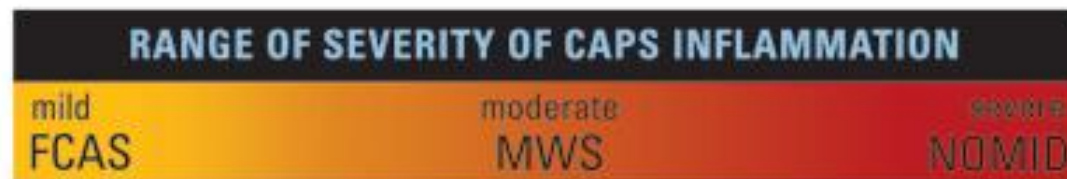


Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα σήμερα



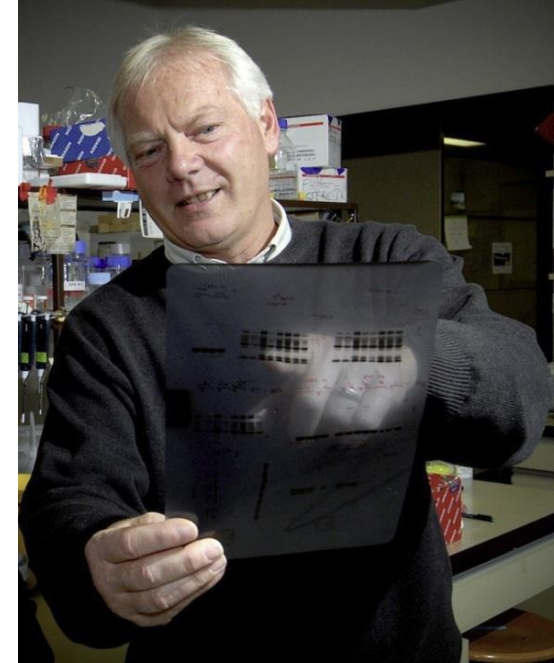
Hereditary Periodic Fever Syndromes (HPFs): Genetically Diverse But Clinically Similar Group of Conditions

- Characterized by recurrent attacks of **fever**; **rash**; **serositis**; **lymphadenopathy**; and **musculoskeletal involvement**
- In HPFs, genetic mutations lead to **dysregulation of the innate immune system** and to **episodic manifestations of systemic inflammation**
 - **Familial Mediterranean fever (FMF)**
 - **Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS)**
 - **Tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome (TRAPS)**
 - **Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)**

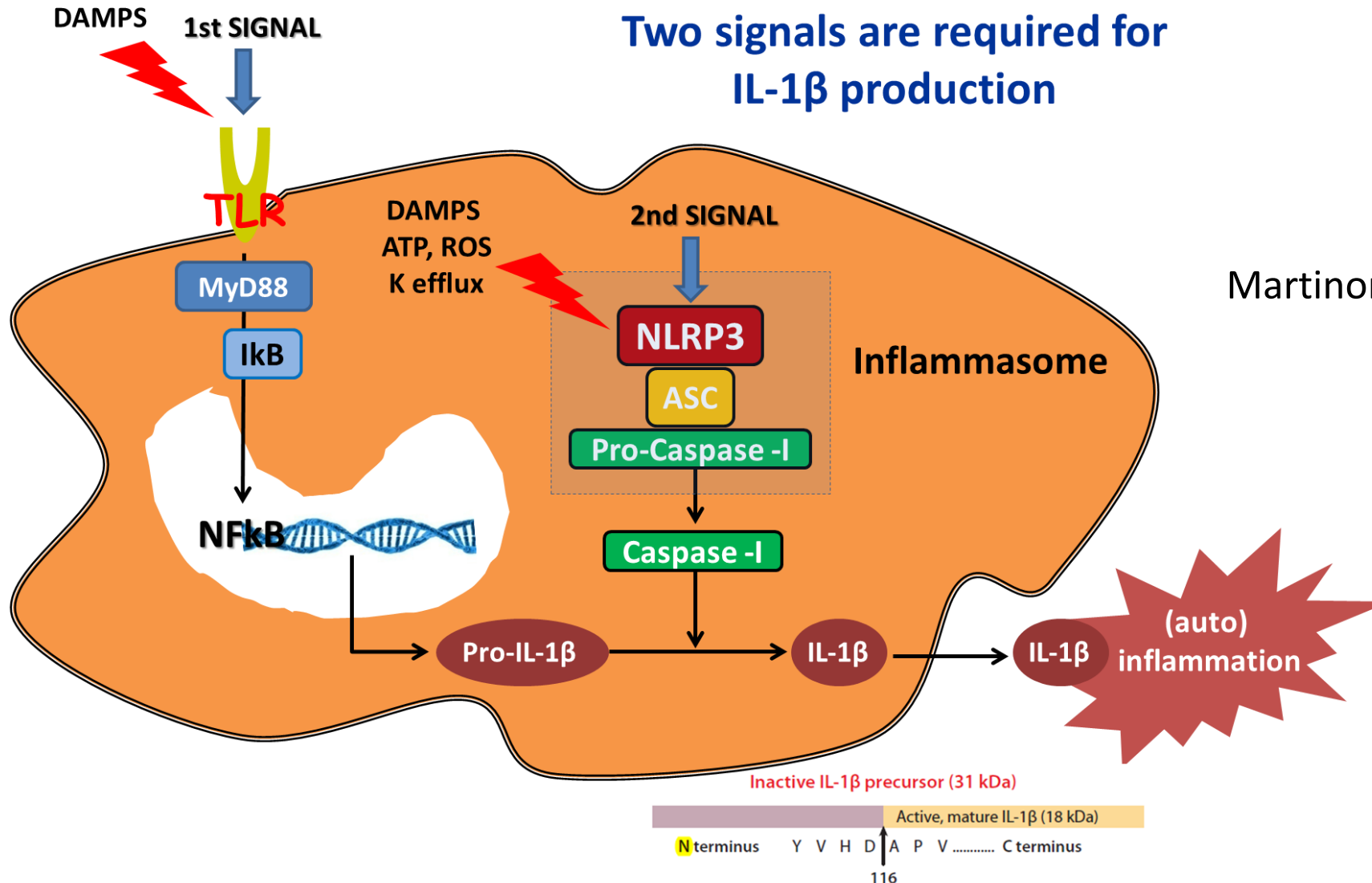


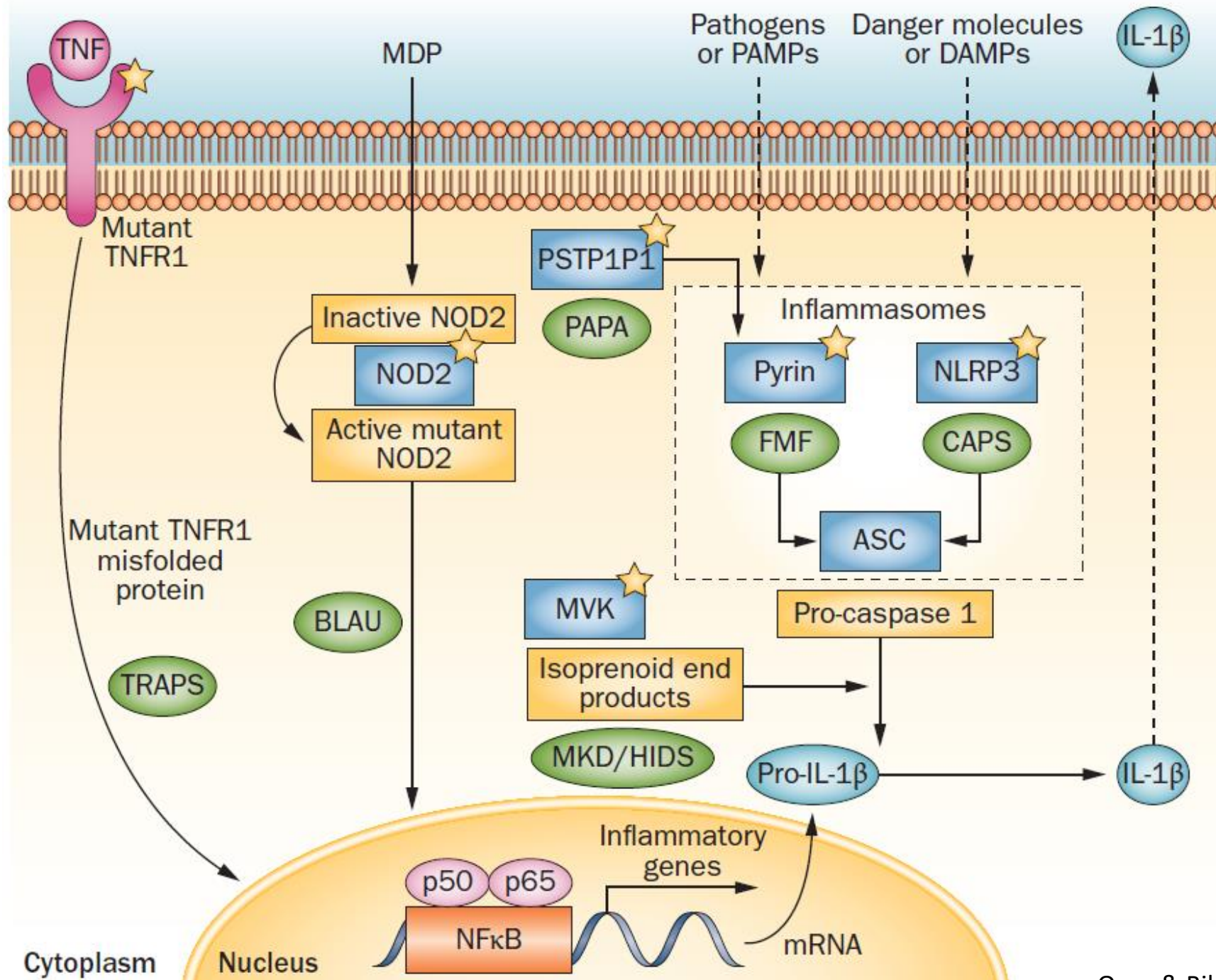
Overlap of Symptoms Can Exist Between The Syndrome Classifications

Identification of the “inflammasome”: a major breakthrough in the field of innate immunity & autoinflammation



Martinon F, Burns K, Tschopp J. Mol Cell. 2002





IL-1 β -mediated autoinflammatory syndromes

Immune cells

Neutrophils



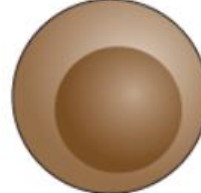
PGE2
NO

Monocytes



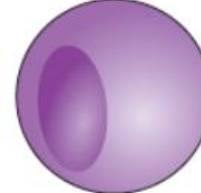
TNF
IL-6

T_H17/γδ T cells



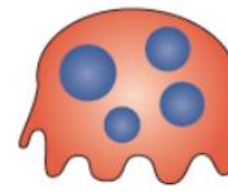
IL-17
IL-22

ILC3



IL-17
IL-22

Osteoclasts

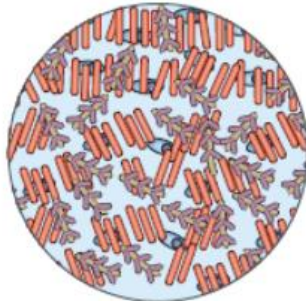


CSF-1
RANKL

IL-1

Organ systems

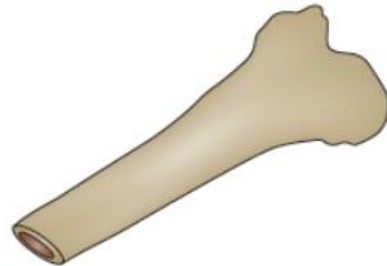
Cartilage



Matrix enzyme
production

Cartilage damage

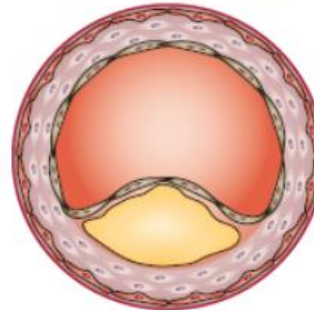
Bone



Osteoclast
activation

Bone loss

Blood vessels



Intimal
inflammation

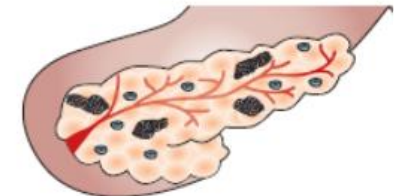
Atherogenesis

Hypothalamus



Fever response
Pain processing

Pancreas



β-cell
apoptosis

Diabetes

Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (Familial Mediterranean fever, FMF)

FMF: The prototype IL-1 β
autoinflammatory disease

- Το συχνότερο από τα **κληρονομικά σύνδρομα περιοδικού πυρετού (periodic fever syndromes)**
- Συχνότερο σε χώρες της ανατολικής Μεσογείου: μη-Ασkenάζι Εβραίους, Αρμένιους, Τούρκους, Άραβες
- **Επιπολασμός**
 - Τουρκία: 1/1000 – 1/400, >100,000 ασθενείς
 - Ισραήλ : 1/1000 , ~10,000 ασθενείς
 - Αρμενία: 1/500 ~6,000 ασθενείς
- Σπανιότερο νόσημα στον υπόλοιπο κόσμο παρότι έχουν αναφερθεί περιστατικά στην Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία, ΗΠΑ, Αυστραλία και Ιαπωνία
- **~90% των ασθενών εκδηλώνουν τη νόσο έως <18 ετών**

N599D	T681I	
L602L	S683S	V722M
T606T	G687D	D723D

V726A (12.2%)

E230K (6.1%)

R202Q (9,2%)

E148Q (10.9%)

M694V (38.1%)

M680I (19.7%)



October 14, 2014
N Sequence variants: 298

FMF genetic tips

✓ *FMF ασθενείς με μείζονες μεταλλάξεις (στο εξόνιο 10, στις θέσεις 680, 694, 726 σε ομοζυγωτία ή συνδυασμένη ετεροζυγωτία) έχουν πιο σοβαρό φαινότυπο και κινδυνεύουν περισσότερο από χρόνιες επιπλοκές*

✓ *10-30% δεν ανευρίσκεται μετάλλαξη ή ανευρίσκεται μόνο ένα αλλήλιο, παρά το γεγονός ότι η νόσος είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη*

Μεταλλάξεις <i>MEFV</i>	Ασθενείς (N=152)	Υγιείς (N=140)
Καμία	16.4%	98.6%
1	40.8	1.4%
2	42.8	0

Giaglis S et al. Clin Genet 2007

- Özen S, et al. Front Immunol. 2017
- Rowczenio DM, et al. Rheumatology 2016

- Stoffels M, et al. Ann Rheum Dis 2014
- Boursier G, et al J Pediatr. 2019

Κριτήρια Tel Hashomer για τη διάγνωση του FMF

Μείζονα Κριτήρια

1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια συνοδευόμενα από περιτονίτιδα, αρθρίτιδα ή πλευρίτιδα
2. Αμυλοείδωση τύπου AA χωρίς νόσο που να προδιαθέτει σε αυτήν
3. Καλή ανταπόκριση σε συνεχή θεραπεία με κολχικίνη

Ελάσσονα Κριτήρια

1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια
2. Ερυσιπελατοειδές ερύθημα
3. FMF σε συγγενή 1^{ου} βαθμού

Βέβαιη διάγνωση: 2 μείζονα κριτήρια ή 1 μείζον και 2 ελάσσονα κριτήρια

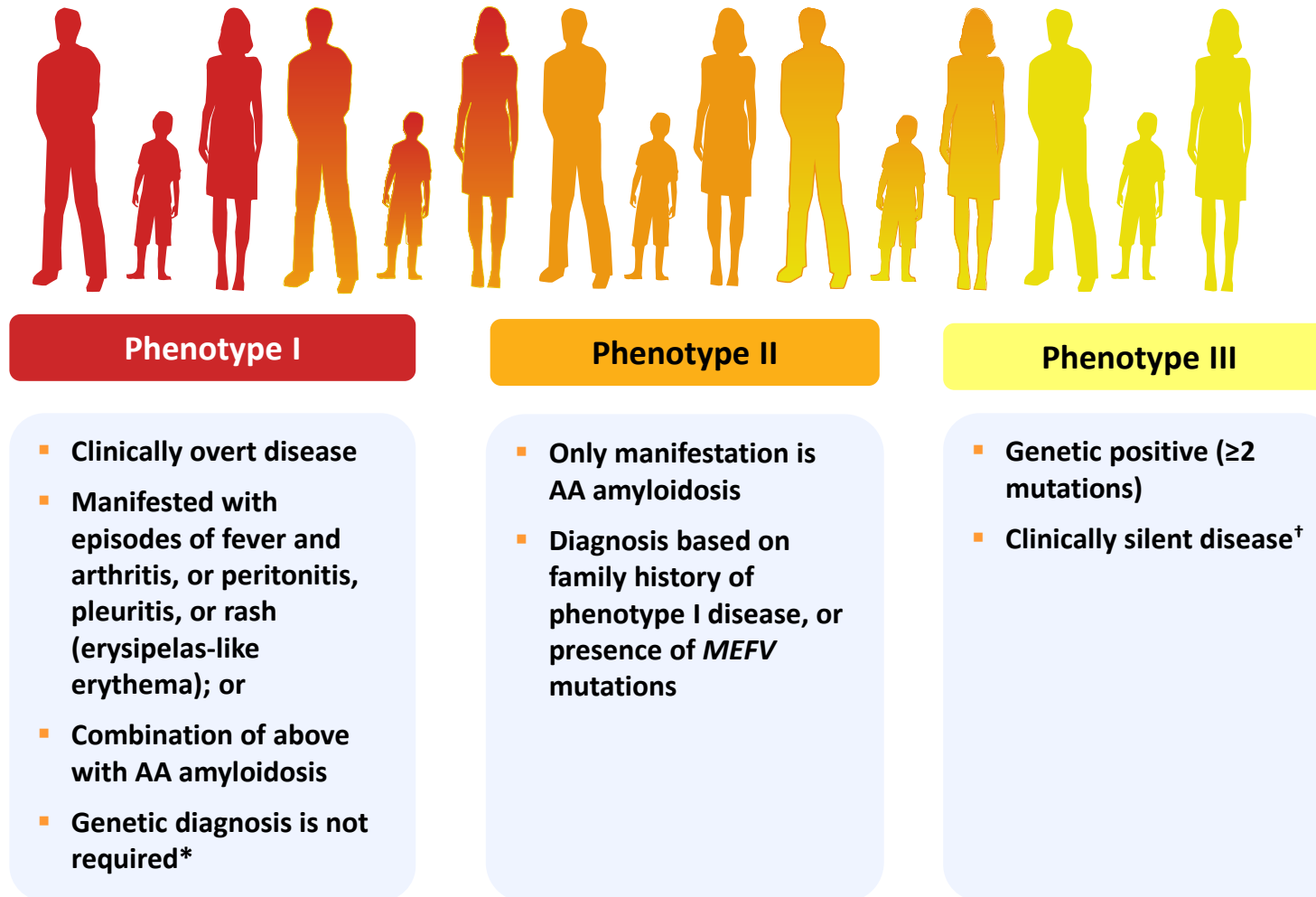
Πιθανή διάγνωση: 1 μείζον και 1 έλασσον κριτήριο

Κλινικές εκδηλώσεις σε 223 Έλληνες ασθενείς με FMF

Clinical manifestations and their cumulative incidence in FMF patients from mainland Greece (n = 152) and Crete (n = 71) (data from refs 29, 30).

Manifestation	Mainland Greece	Crete
	Prevalence (%)	
Fever	88.2	76
Abdominal pain	87.5	80
Monoarthritis	21.1	38
Thoracic pain	12.5	21
Serositis	11.8	NA
Myalgia	5.9	NA
Henoch-Schönlein purpura	2.6	NA
Amyloidosis	2.6	NA
Proteinuria	2.6	5.6 ^a
Erysipelas-like erythema	2	11

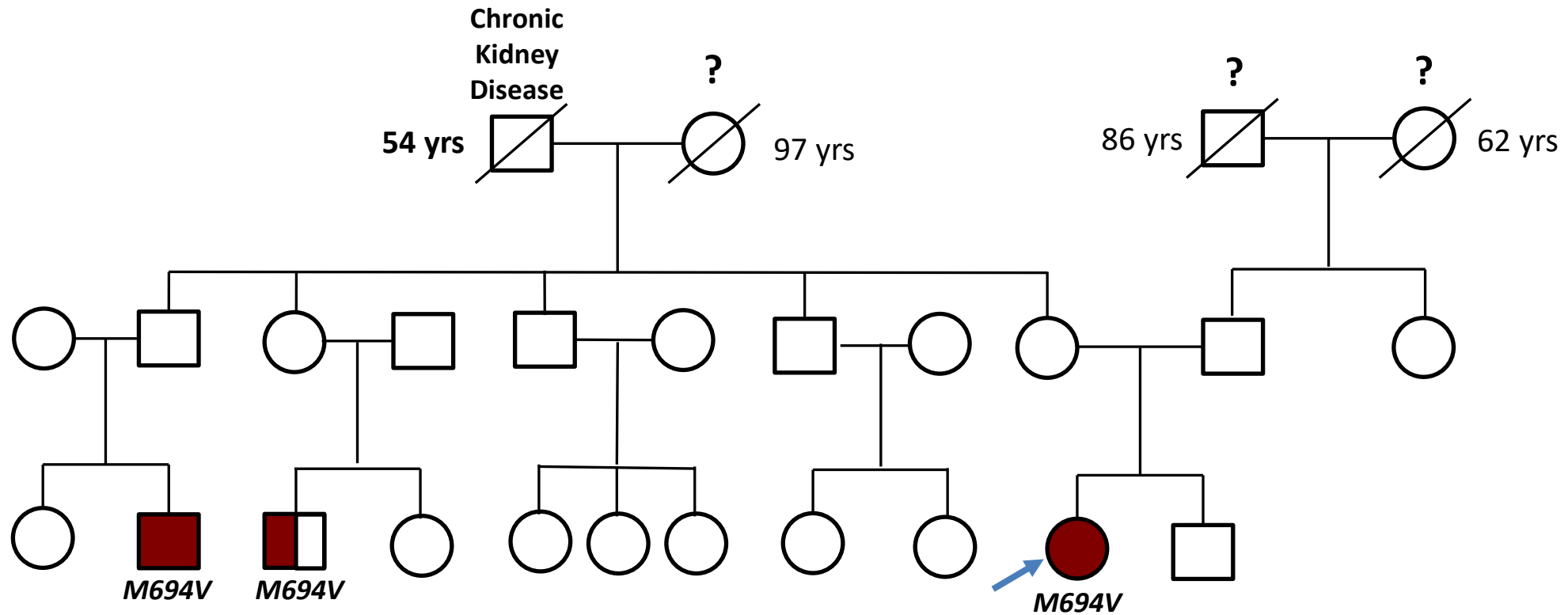
FMF Is Divided Into 3 Phenotypes



***Only 60% of patients bear 2 mutations** (30% have 1, and 10% have 0); [†]rates of phenotype III in Israeli population are very high (1:50 vs 1:400 for phenotype I).

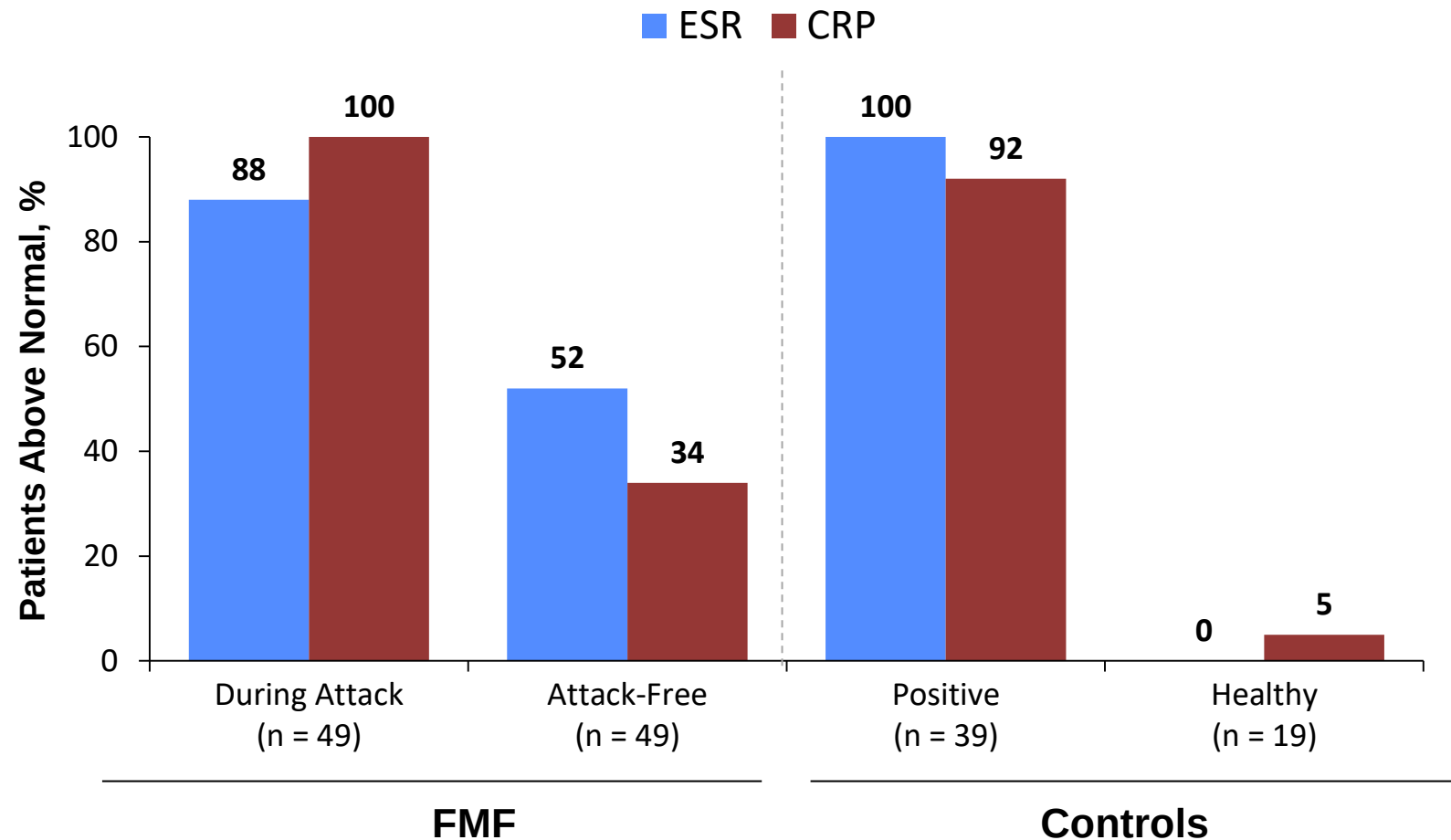
[Ben-Zvi I, Livneh A. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:105-12.](#)

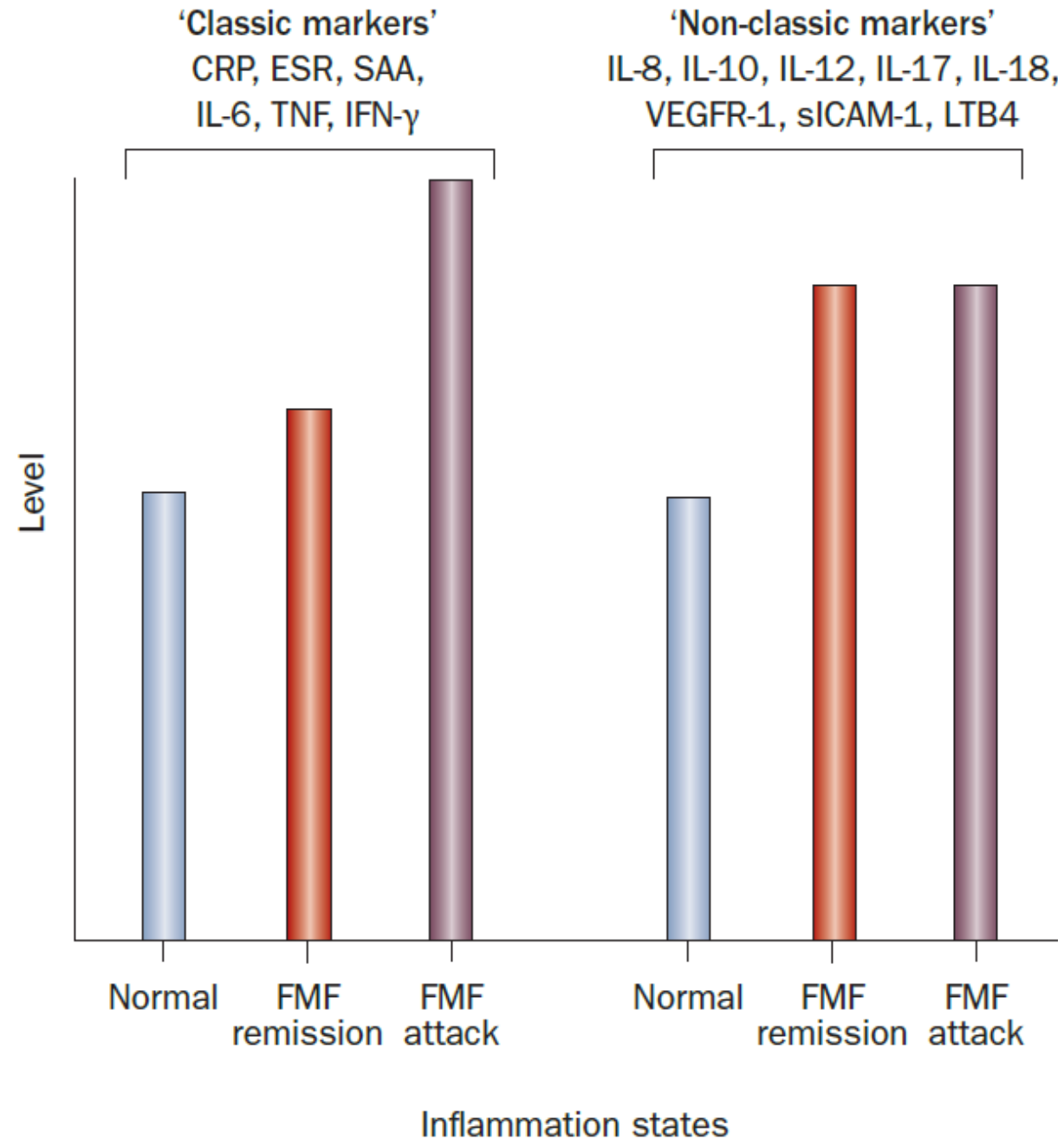
Family pedigree of the patient



FMF και υποκλινική φλεγμονή

Ακόμη και σε περιόδους φαινομενικής κλινικής ύφεσης τα επίπεδα CRP και ΤΚΕ ήταν αυξημένα, άνω των φυσιολογικών ορίων





Box 2 | Clinical sequelae of chronic inflammation in FMF

The chronic inflammation associated with FMF has important deleterious clinical consequences.

- Normocytic-normochromic anemia
- Splenomegaly
- Growth retardation in children
- Decreased bone density
- Impaired quality of life
- Depression and anxiety
- Female infertility, preterm deliveries
- Increased risk of heart disease
- Amyloid A amyloidosis

Arthritis in FMF



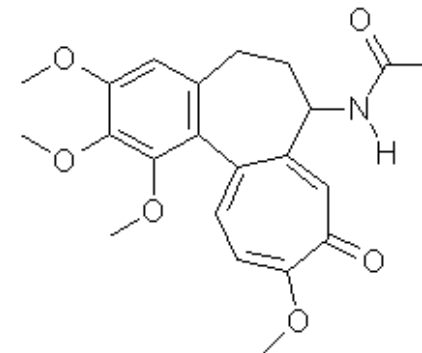
- Up to 45% of FMF patients
- Monoarticular/oligoarticular mainly involving lower limbs (hip, knee, ankle)
- Sacroiliitis up to 14%
- Self-limited, non-erosive
- **Chronic destructive arthritis (mainly hips) 3-5%**
- Association with M694V mutation, erysipelas-like erythema, and protracted febrile myalgia
- Unresponsiveness to colchicine was found in 21% [EULAR 2022]

- Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. Semin Arthritis Rheum 1992
- Uthman I, et al. Rheumatol Int 2001;20:145–8.
- Yalçinkaya F, et al. Br J Rheumatol 1997;36:1228–30.

- Jarjour RA, Dodaki R. Mol Biol Rep. 2011
- Avar-Aydın PO, et al. Clin Rheumatol. 2022
- Yenigun S, et al Ann Rheum Dis 2022 (suppl 1).



Κολχικίνη (Colchicine)



Βάση όλων των θεραπευτικών προσεγγίσεων του FMF από το 1972

Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972

- Αποτροπή της κρίσης, μείωση της βαρύτητας της κρίσης
- Μη αποτελεσματική στην διάρκεια της κρίσης
- Αποτρέπει την εκδήλωση αμυλοείδωσης
- Απαιτείται καθημερινή χορήγηση
- Σημαντικά χαμηλό κόστος
- Σημαντική ασφάλεια

1-2 mg 24ωρο/pos

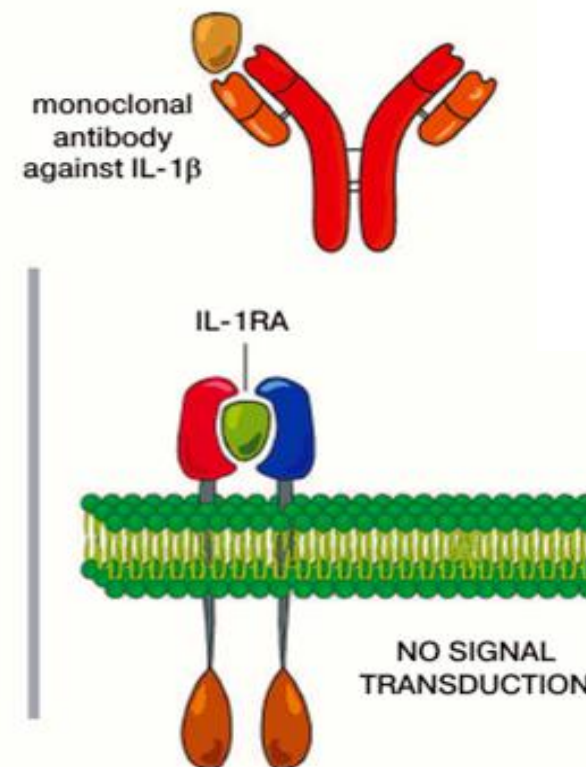
ήπια τρανσαμινασιαμία, περιφερική νευροπάθεια, μυοπάθεια (ΧΝΝ!)
statins, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, verapamil, diltiazem

Χρήση αναστολέων της IL-1 στη θεραπεία ασθενών με FMF

- Ασθενείς με FMF και κολχικίνη:
5% είναι ανθεκτικοί, 5% δεν την ανέχονται, 30% μερική απόκριση
- FMF δύσκολες περιπτώσεις:
διαβρωτική αρθρίτιδα, αμυλοείδωση, αγγείτιδα
- *Anakinra (recombinant IL-RA)*
- *Canakinumab (humanized anti-IL-1β)*

- Ben-Chetrit E, Aamar S. Clin Exp Rheumatol. 2009
- Ben-Chetrit E, Levy M. Lancet. 1998
- Ozturk MA, et al. Clin Exp Rheumatol. 2011
- Mitroulis I, Skendros P, et al Ann Rheum Dis. 2011

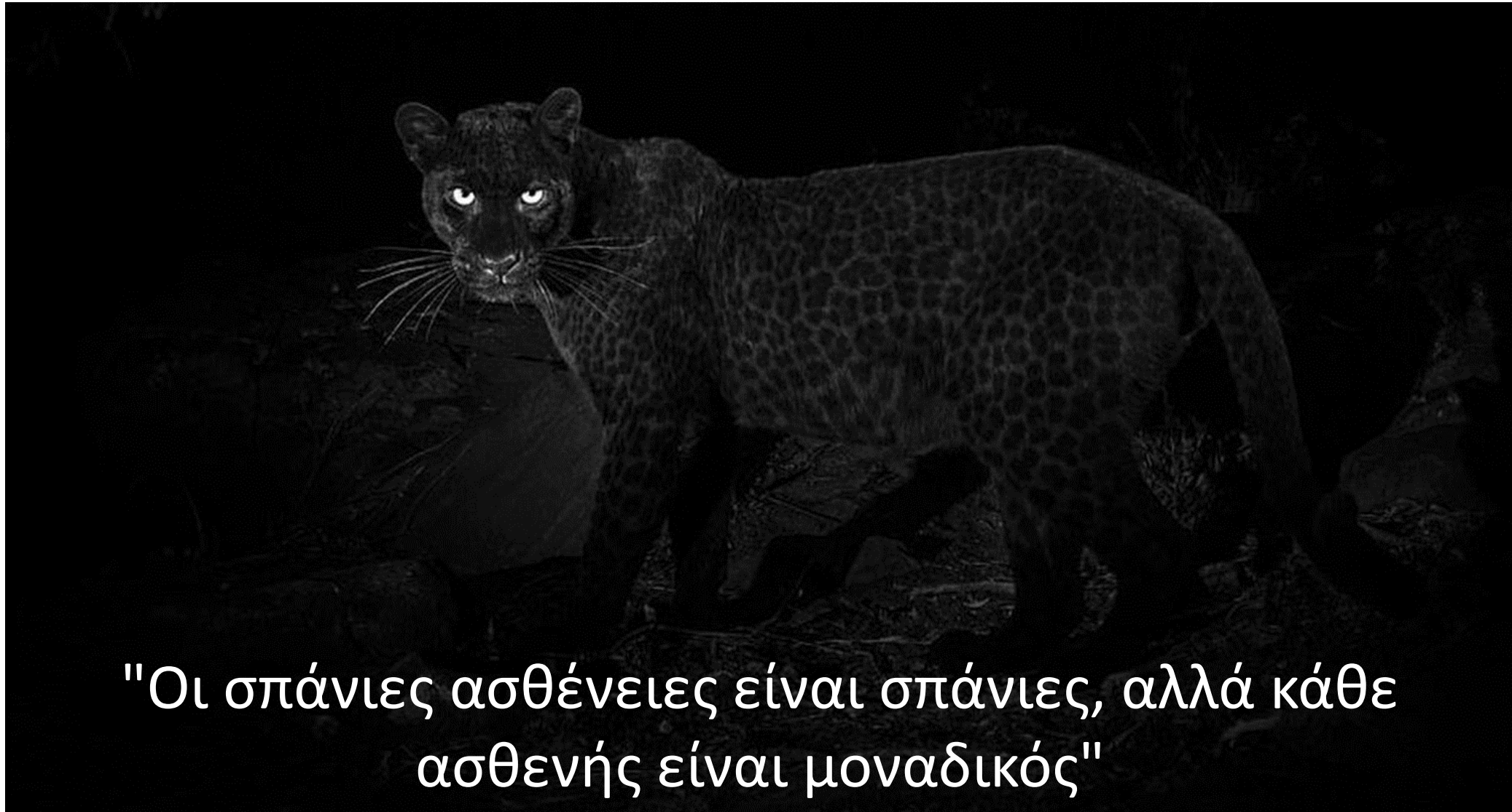
- Hentgen V, et al. Semin Arthritis Rheum. 2013
- van der Hilst JCh et al. Biologics: Targets and Therapy 2016
- Laskari K et al. Rheumatol. 2017
- De Benedetti F et al . N Eng J Med. 2018



FMF: Μηνύματα από την καθημερινή κλινική πρακτική

- ✓ Κλινική εικόνα/ιστορικό, επιδημιολογία - αυξημένη κλινική υποψία
- ✓ Η αδυναμία γενετικού ελέγχου δεν πρέπει να καθυστερήσει την έγκαιρη έναρξη κολχικίνης (βασική θεραπεία) στην ανώτερη ανεκτή δόση
- ✓ Εκτός από την πρόληψη των οξέων προσβολών, η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στη μείωση της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής και στην παρεμπόδιση της επιβλαβούς κλινικής έκβασής της
- ✓ Η χρόνια διαβρωτική αρθρίτιδα δεν είναι συχνή, μπορεί όμως να οδηγήσει σε σημαντική αναπηρία
- ✓ Οι αναστολείς της IL-1 έχουν αλλάξει το πεδίο, ιδιαίτερα στις δύσκολες και ανθεκτικές στην κολχικίνη περιπτώσεις
- ✓ Canakinumab αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή και σε μακροχρόνια χορήγηση
- ✓ Τροποποίηση δόσεων (step-up/down) ανάλογα με την πορεία της νόσου και τον φλεγμονώδη φαινότυπο

**Η σπάνια μαύρη λεοπάρδαλη που έχει
αγαπήσει όλος ο πλανήτης**



**"Οι σπάνιες ασθένειες είναι σπάνιες, αλλά κάθε
ασθενής είναι μοναδικός"**