

# Ασθενής με νόσο Still των ενηλίκων

Αντώνης Φανουριάκης

Μονάδα Ρευματολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

Μονάδα Ρευματολογίας, Δ' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικών



17/6/2022



# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Τα τελευταία έτη έχω λάβει τιμητικές αμοιβές για ομιλίες και advisory από Abbvie, Amgen, Pfizer, Lilly, Genesis-Pharma, Novartis, UCB, GSK, Aenorasis, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim

## Disclaimers

- ✓ *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*

# Περίπτωση ασθενούς

- Άνδρας 30 ετών
- Ελεύθερο Α/α
  
- Επίσκεψη ΤΕΠ 06/2019
  - Εμπύρετο ως 39°C από 5ημέρου
  - Θωρακικό άλγος
  
  - ECG: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία - χωρίς λοιπά ιδιαίτερα

Εργαστηριακός έλεγχος	
WBC	<b>17000 (90% NEUT)</b>
PLTs	<b>530000/μl</b>
SCr	1,0 mg/dl
AST	<b>125 U/l</b>
ALT	<b>193 U/l</b>
γGT	<b>95 U/l</b>
ALP	<b>251 U/l</b>
CRP	<b>305 mg/l (60 x ULN)</b>
TKE	<b>89 mm/hr</b>

# Περίπτωση ασθενούς

## Διαγνωστική προσέγγιση

- Heart echo: Φυσιολογική ΑΡ και ΔΕ κοιλία (EF 55%) - **μέτρια περικαρδιακή συλλογή** (12 mm κυκλοτερώς, χωρίς σημεία επιπωματισμού) - ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς
- US κοιλίας: **Ήπια ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία**
- Αρχική θεραπεία
  - Κολχικίνη
  - Ιβουπροφαίνη
- Αλλαγή ιβουπροφαίνης σε ασπιρίνη λόγω των αυξημένων ηπατικών ενζύμων

# Περίπτωση ασθενούς

## Διαγνωστική προσέγγιση

- Ασθενής μη βελτιούμενος - Καθημερινό εμπύρετο ως 39°C
- Γενική/Μικροσκοπική ούρων: Μη αξιόλογη
- Καλλιέργειες αίματος/ούρων: Αρνητικές
- Ιολογικός έλεγχος: EBV, CMV IgG (+), HAV, HBV, HCV αρνητικά για ενεργό νόσο
- Quantiferon: (-)
- CT θώρακος/κοιλίας: Χωρίς αξιόλογα ευρήματα από την κοιλία - αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή AP>ΔΕ

# Περίπτωση ασθενούς

## Διαγνωστική προσέγγιση

- Προσθήκη ευρείας αντιβιοτικής κάλυψης
- Παρακέντηση πλευριτικής συλλογής: **Εξίδρωμα με πλειοψηφία των ουδετεροφίλων** - Κ/ες, κυτταρολογική (-)
- Μη βελτίωση - Καθημερινό εμπύρετο ως  $> 38^{\circ}\text{C}$
- Ανοσολογικός έλεγχος: RF, ANA, anti-CCP, ANCA αρνητικά

# Περίπτωση ασθενούς 5<sup>η</sup> μέρα νοσηλείας

- Έκθεση κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος κορμού και άκρων κατά τη διάρκεια του εμπυρέτου



## Μήνυμα για το σπίτι

Σε νεαρό ασθενή με παρατεινόμενο εμπύρετο, το οποίο:

- προσομοιάζει με ιογενή λοίμωξη (πχ. EBV) **αλλά**
- συνοδεύεται από ουδετεροφιλία
- δεν ανταποκρίνεται στα αντιβιοτικά

πρέπει να σκεφτούμε τη νόσο Still των ενηλίκων

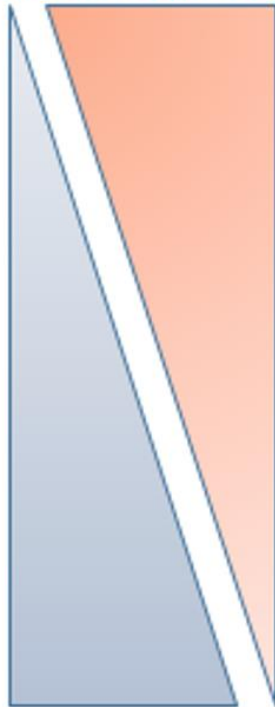
*(ακόμη και σε απουσία του χαρακτηριστικού εξανθήματος).*



# Αυτοανοσία vs. αυτοφλεγμονή

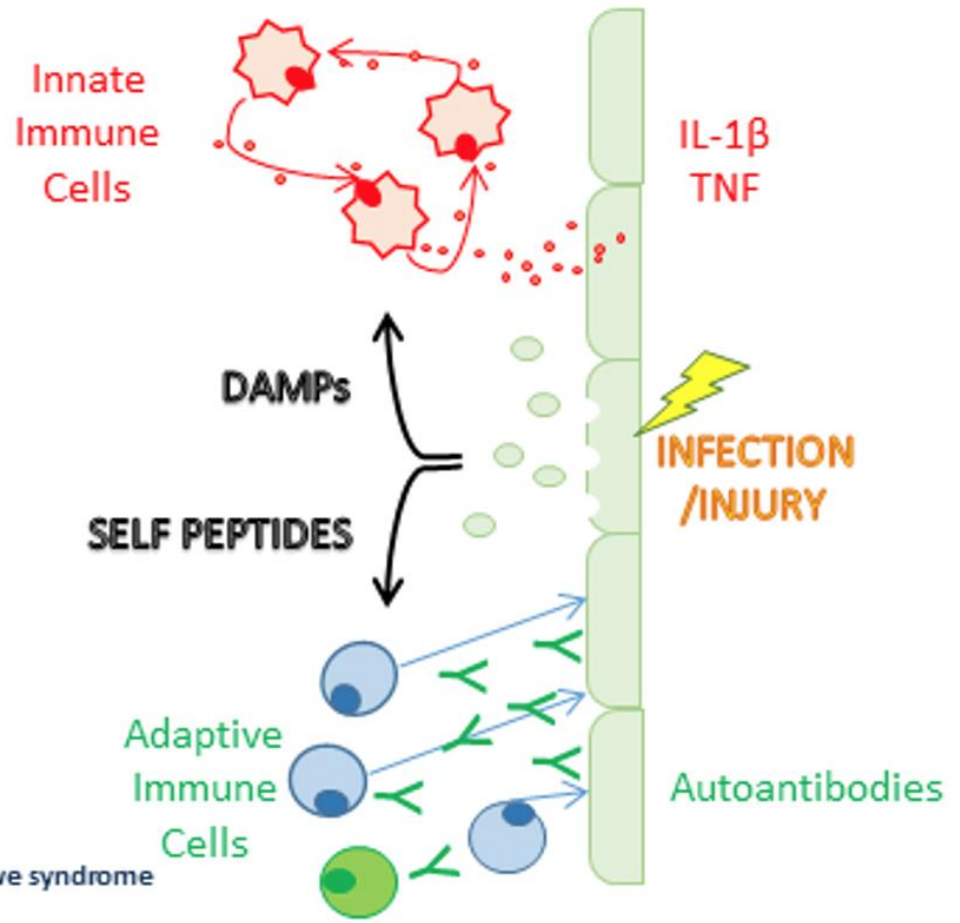
Η AOSD θεωρείται ένα πολυγονιδιακό αυτοφλεγμονώδες νόσημα

## AUTOINFLAMMATION

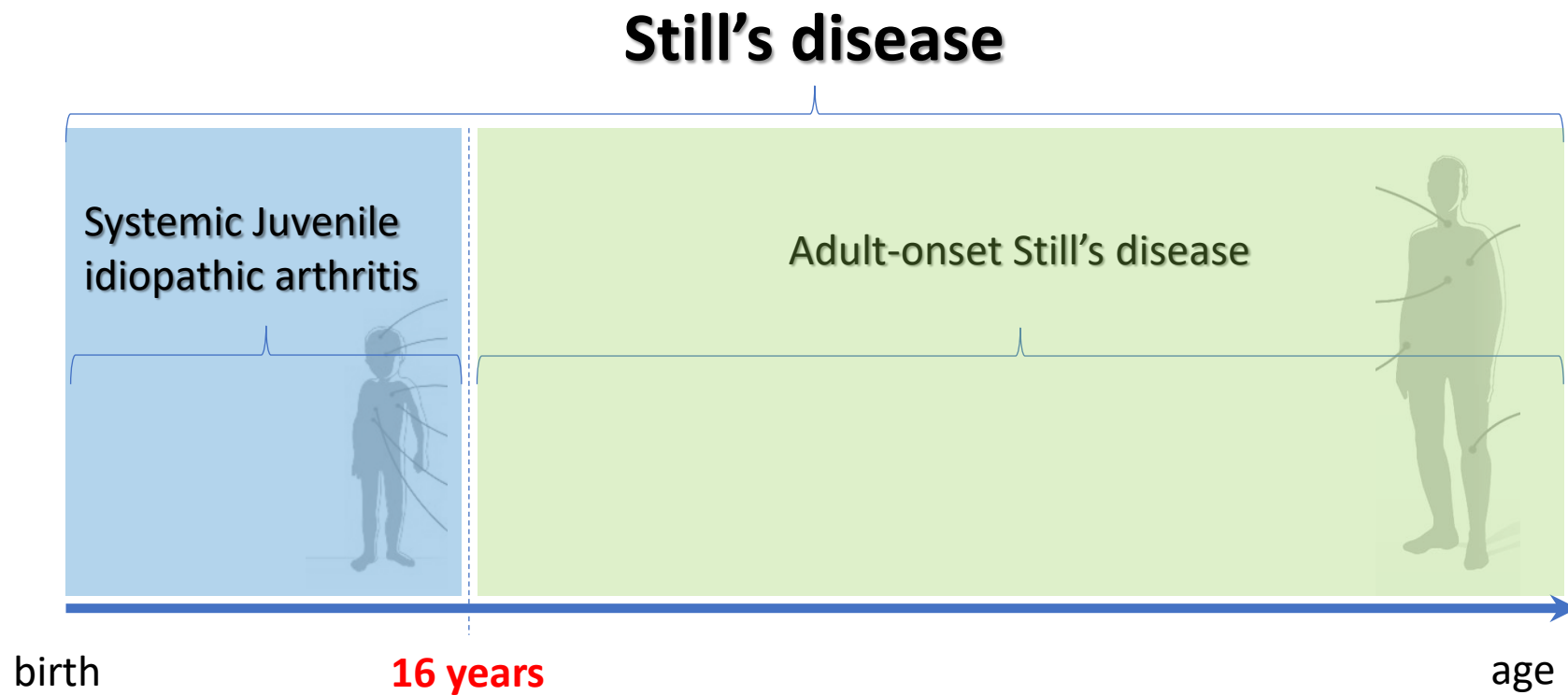


## AUTOIMMUNITY

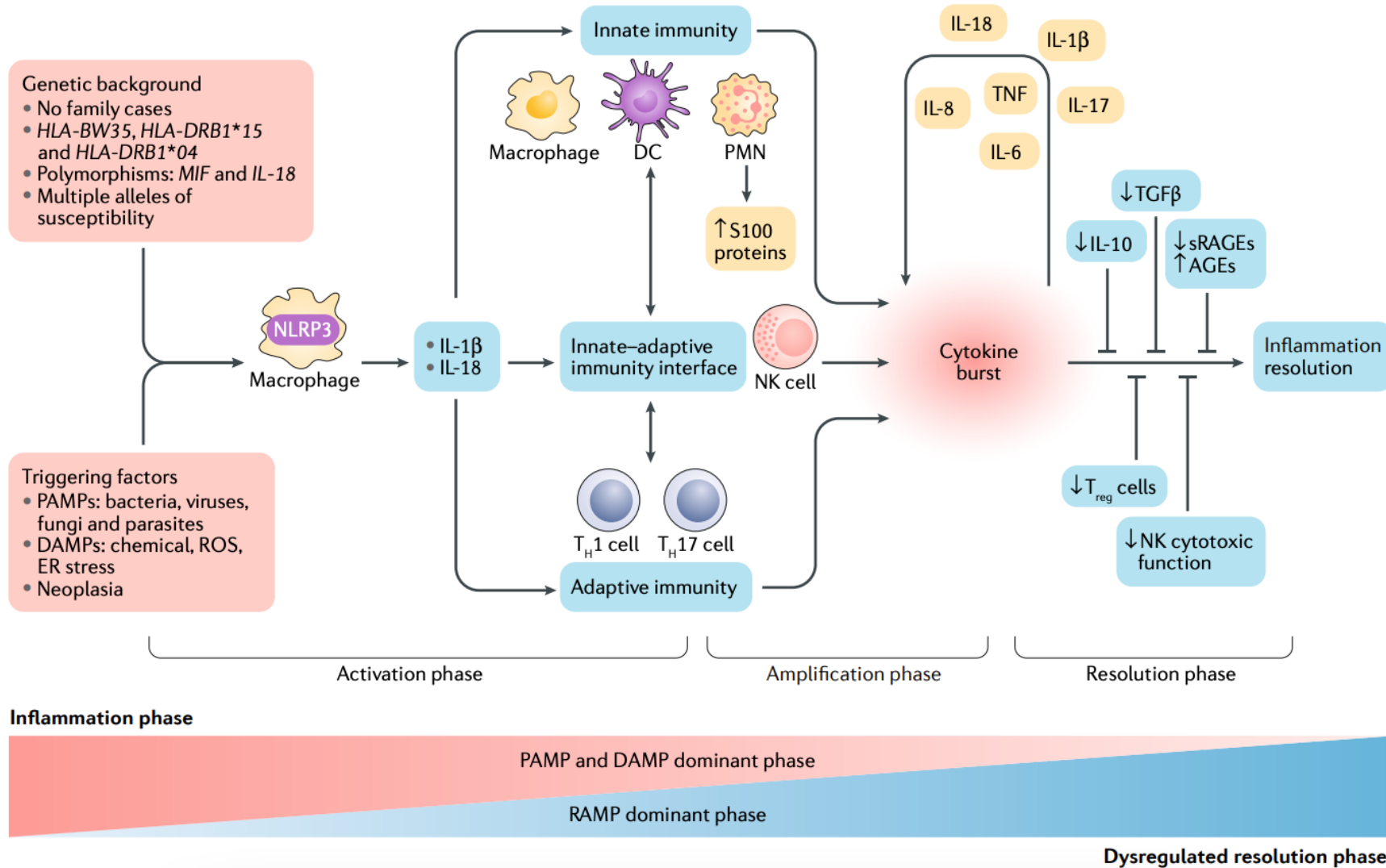
- TRAPS
- FCAS
- HIDS
- CROHN'S DISEASE
- GOUT
- BEHCET'S SYNDROME
- UVEITIS
- RHEUMATOID ARTHRITIS
- TYPE-1 DIABETES
- SJORGREN SYNDROME
- SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
- Autoimmune lymphoproliferative syndrome
- IPEX



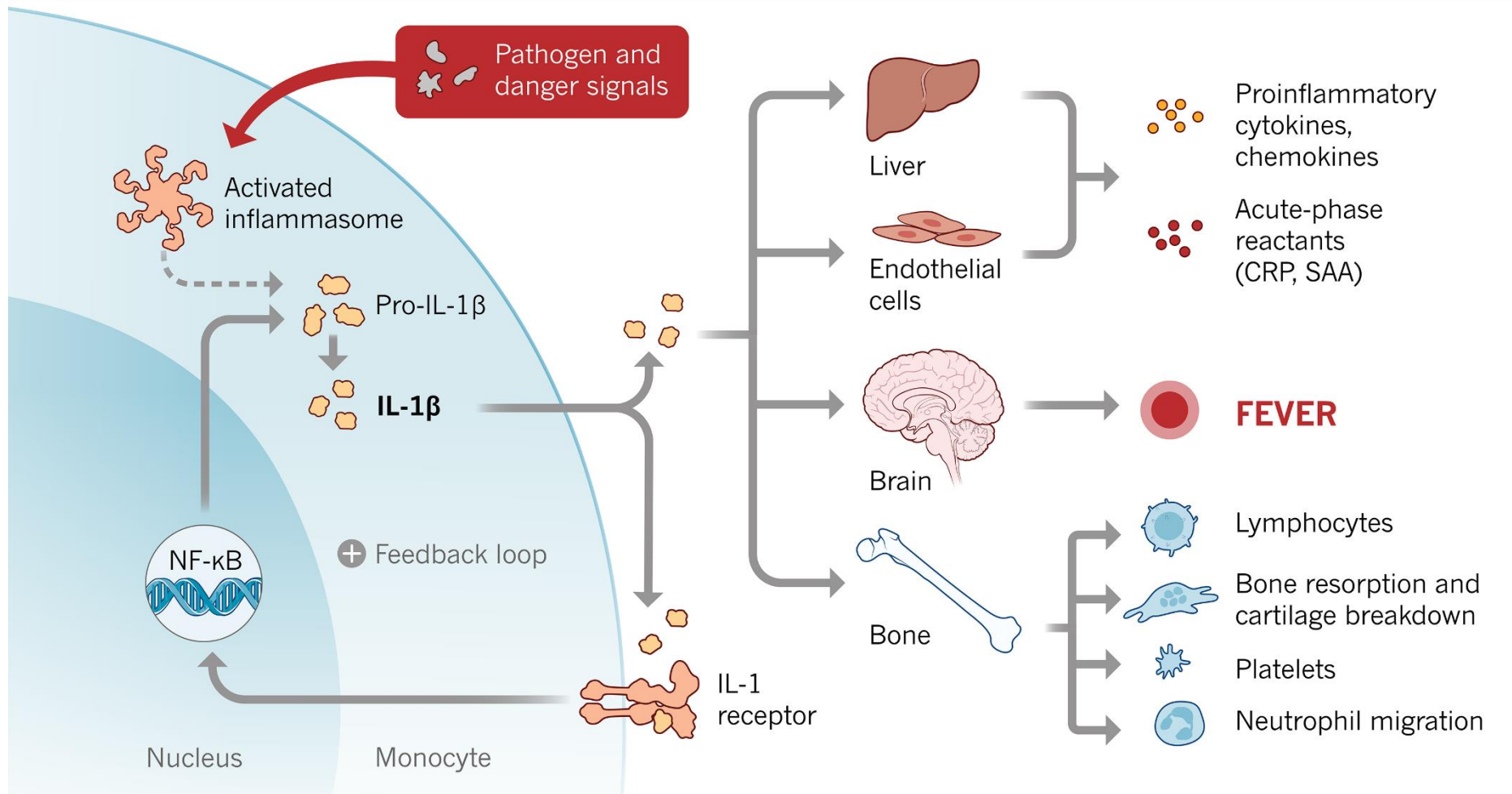
# Το συνεχές νόσου (disease continuum) της sJIA και της AOSD



# Μοντέλο παθογένειας AOSD



# Ο κομβικός ρόλος της IL-1β στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα



# Νόσος Still των ενηλίκων - Adult onset Still's disease (AOSD)

- **Τυπικές εκδηλώσεις**

1. Υψηλός πυρετός
2. Φευγαλέο (evanescent) εξάνθημα
3. Φλεγμονώδης αρθρίτιδα
- 4) Λευκοκυττάρωση – Ουδετεροφιλία
- 5) Υπερφερριτιναιμία
- 6) ↑ LFTs

- Female : Male  $\approx$  1.5:1
- **75%** ασθενών: **16 - 35** έτη
- Σπάνια νόσος: **0.7 – 6.8 / 10<sup>5</sup>**

# Εξάνθημα νόσου Still

- Παροδικό εξάνθημα κατά τη διάρκεια του πυρετού - σπάνια μόνιμο

(*“the resident’s rash”*)

- “Salmon-pink”
- Κορμός, άκρα, σπάνια παλάμες, πέλματα, πρόσωπο
- Φαινομενο Koebner (δερμογραφισμός)
- Περιοχές με μηχανική πίεση-ζωνη, στηθόδεσμος
- Πάντα αποδίδεται σε «αλλεργία σε φάρμακα», αφού οι ασθενείς λαμβάνουν καμιά 10αριά IV αντιβιοτικά...

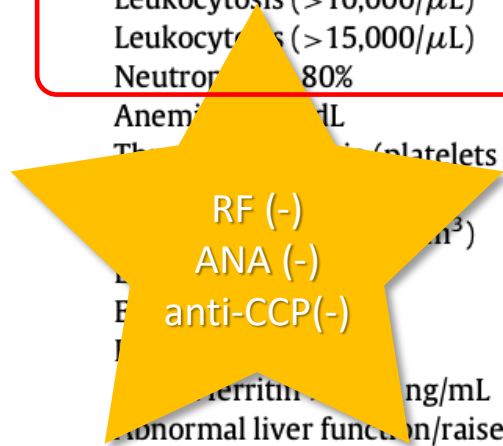




# Συχνότητα κλινικών εκδηλώσεων

Efthimiou P, et al. Semin Arthritis Rheum 2021;51:858-74

	Asanuma_2015 [21]	Hu_2019 [47]	Kalyoncu_2016 [25]	Nakamura_2020 [53]	Sfriso_2016 [28]	Zhang_2016 [54]
Country/Nationality	Japan	China	Turkey	Japan	Italy	China
N	169	517	356	178	245	305
General characteristics						
Infant onset: Adult onset	4.8%: 95.2%	NR	NR	NR	NR	NR
Age at onset, median, years	46	37.7	30	42	38.8	33.2
Female (%)	72.0	72.0	59.0	70.0	47.3	71.7
Clinical characteristics (%)						
Fever >39.0 °C	91.6	91.3	95.8	96.0	92.6	100.0
Arthralgia	83.1	73.1	94.9	74.0	93.0	47.2
Arthritis	50.7	–	64.6	–	–	–
Typical rash	62.2	79.9	66.9	63.0	67.7	73.1
Sore throat	59.3	60.5	63.5	39.0	62.0	31.8
Lymphadenopathy	44.7	51.1	28.1	37.0	60.4*	33.4
Splenomegaly	32.3	34.4	25.0	37.0**	60.4*	43.3
Pericarditis	3.1	14.1	6.2	–	17.3	–
Myalgia	25.9	32.5	52.8	–	–	25.6
Laboratory findings						
Leukocytosis (>10,000/ $\mu$ L)	79.4	85.6	84.9	55.0	81.0	–
Leukocytosis (>15,000/ $\mu$ L)	–	60.8	–	–	70.3	–
Neutrophils >80%	71.5	78.4	66.7	–	–	–
Anemia (Hb <11 g/dL)	40.2	27.3	65.4	–	–	68.9
Thrombocytopenia (platelets <15 $\times$ 10 <sup>4</sup> )	13.6	–	–	–	–	0
RF (-)	–	–	37.6	–	46.0	–
ANA (-)	68.9	91.9	98.2	–	87.0	97.0
anti-CCP(-)	91.5	93.8	98.2	–	–	97.0
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/h)	88.5	95.8	96.7	–	56.4	94.8
Ferritin (ng/mL)	60.0	78.8	NR	–	80.1	–
Abnormal liver function/raised ALT and/or AST	–	61.6	50.4	54.0	53.5	56.1



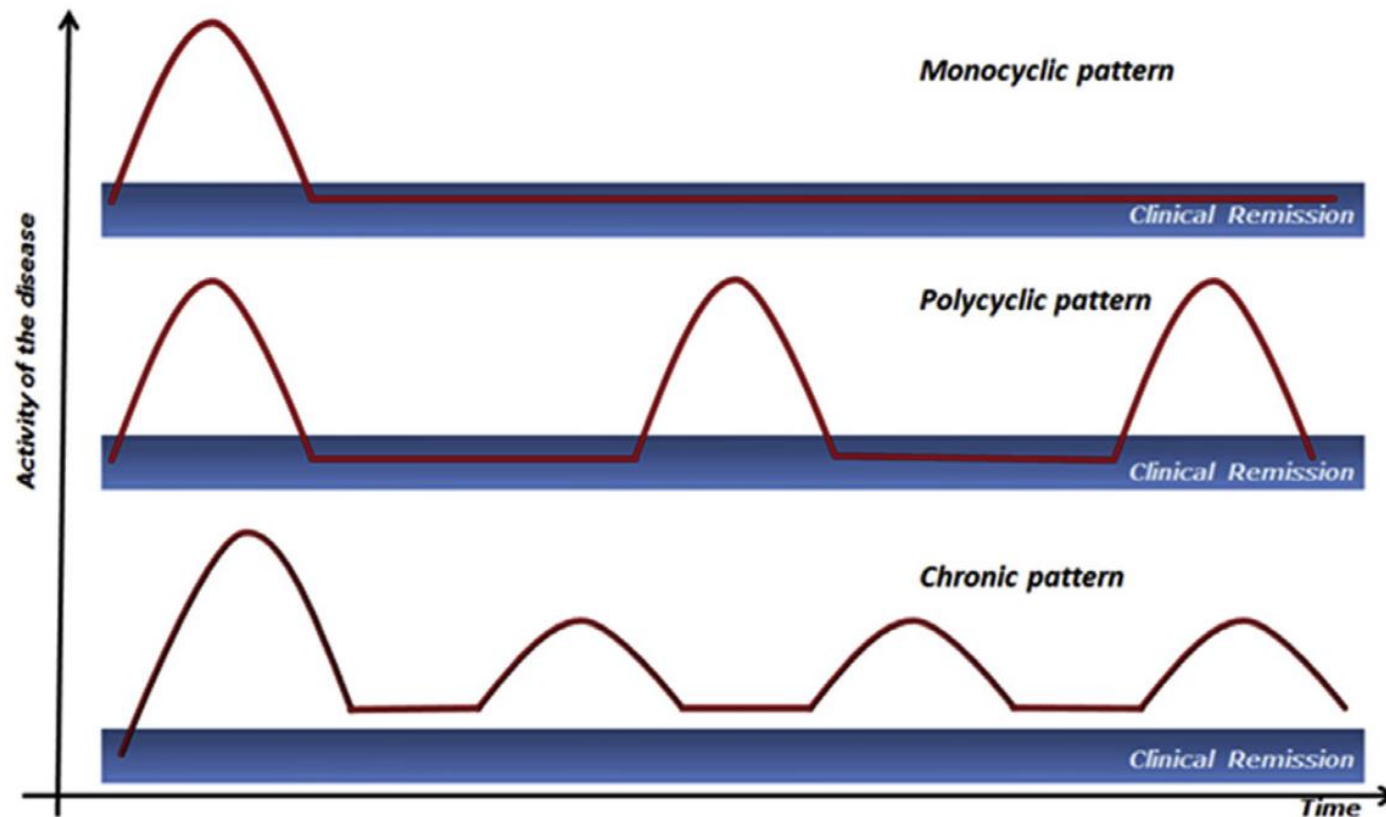


# Υπότυποι νόσου Still

**Table 3**

Clinical course in AOSD patients.

Publication	N	Disease pattern (% of patients)		
		Monocyclic systemic/self-limited (%)	Polycyclic systemic/intermittent (%)	Chronic articular (%)
Ka				
Sf				
As				
Ki				
Cc				
Ki				
Ri				
Ri				
Pa				
Ca				
Cl				
Ki				
Cc				
Fr				
Pc				
M				
Ze				
Gi				
Ki				
Fr				
Ba				
Ri				
M				
Te				
Li				
Overall range		21.1–64.3%	9.3–50.0%	11.9–55.6%



# Βιοδείκτες για νόσο Still

- The additional benefit of any biomarker on top of CRP for **routine clinical practice** is still not clear.
- No biomarker is specific for AOSD...

Biomarker	Diagnostic ability	Disease activity monitoring	Prognosis: severity (that is, predictive of life-threatening complications)	Prognosis: evolution (that is, predictive of evolution pattern)
<i>Routine biomarkers</i>				
CRP	• High sensitivity • No specificity	+	-	-
Ferritin >ULN	• High sensitivity • No specificity	+	+	+/-
Ferritin ≥5 × ULN (≥1,000 µg/l)	• Sensitivity 40.8% • Specificity 80.0%	+	+	High levels associated with systemic pattern <sup>a</sup>
GF ≤20%	• Sensitivity 79.5% • Specificity 66.4%	-	+	NA
Ferritin >ULN and GF ≤20%	• Sensitivity 70.5% • Specificity 83.2%	-	-	-
Ferritin >5 × ULN and GF ≤20%	• Sensitivity 70.5% • Specificity 92.9%	-	-	-
Calprotectin (S100A8–S100A9 proteins)	+/- <sup>b</sup>	+	NA	NA
Procalcitonin	Weak (rule out sepsis)	NA	NA	NA
SAA	NA	NA	+	NA
			(predictive of amyloid A amyloidosis)	
<i>Non-routine biomarkers</i>				
IL-18 >150 ng/l	• Sensitivity 88% • Specificity 78%	+	+	+
IL-18 >366 ng/l	• Sensitivity 91.7% • Specificity 99.1%		(high levels are associated with RHL <sup>c</sup> , hepatitis and steroid dependence)	(high levels potentially associated with systemic pattern)
IL-1β <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	+	+/-	+/-
				(high levels potentially associated with systemic pattern)
IL-6 <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	+	+/-	+/-
			(high levels potentially associated with RHL)	(high levels potentially associated with arthritis pattern)
TNF <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>	-	-	-
S100A12 <sup>d</sup>	+/- <sup>f</sup>	+	NA	NA
AGEs and sRAGEs <sup>d</sup>	+/-	+	NA	+
				(higher AGE levels in serum with polycyclic or chronic articular patterns than monocyclic pattern)
CXCL10 <sup>d</sup>	+	+	NA	NA
CXCL13 <sup>d</sup>	+	+	NA	NA
sCD163 <sup>d</sup>	+/-	NA	NA	NA
MIF <sup>d</sup>	+	+	NA	NA
ICAM1 <sup>d</sup>	+/-	+	NA	NA

# Γιατί πρέπει να σκεφτούμε (και άρα να διαγνώσουμε) AOSD

- **Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο**

- ή Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση

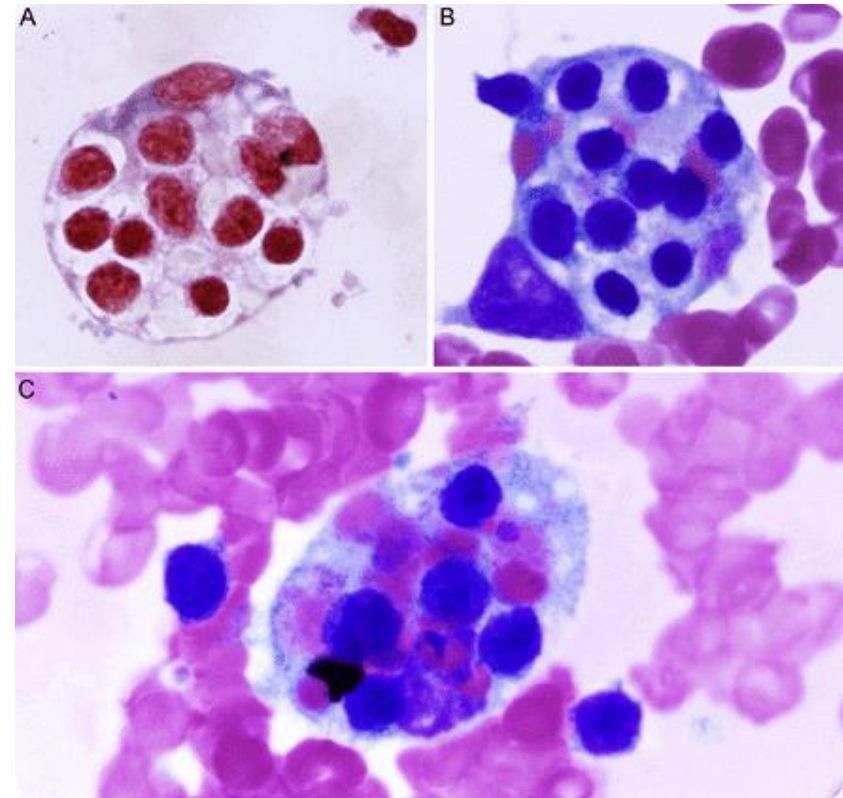
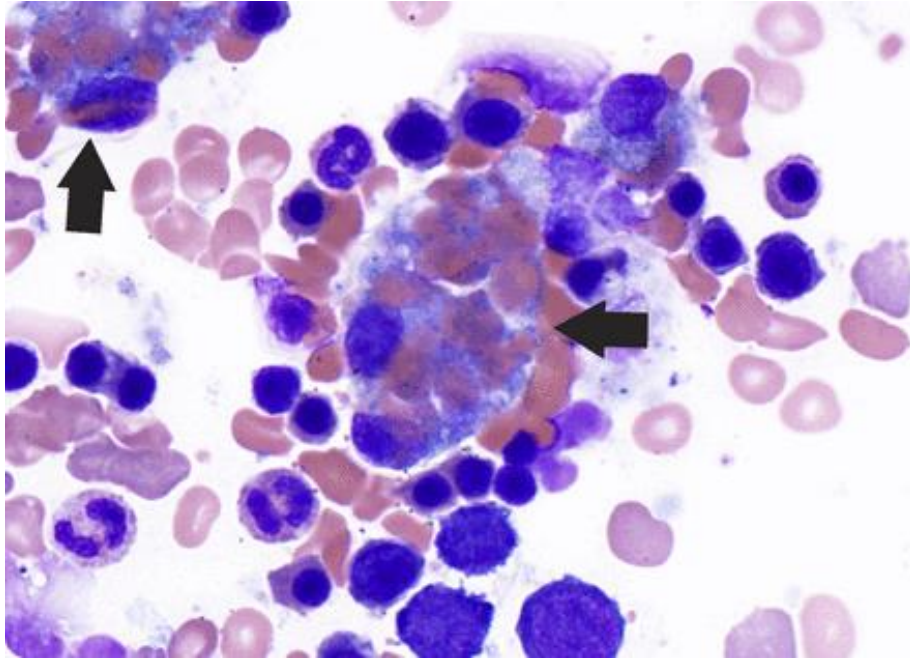
- Ή Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (macrophage activation syndrome, MAS)

- ✓ Σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή

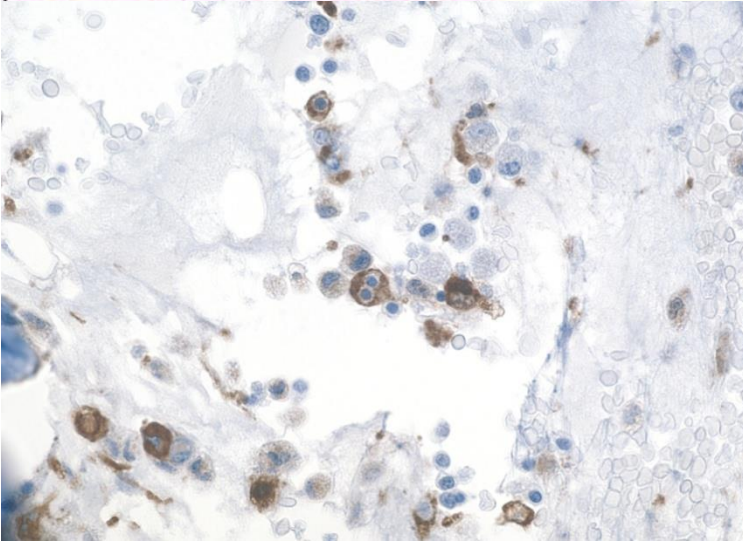
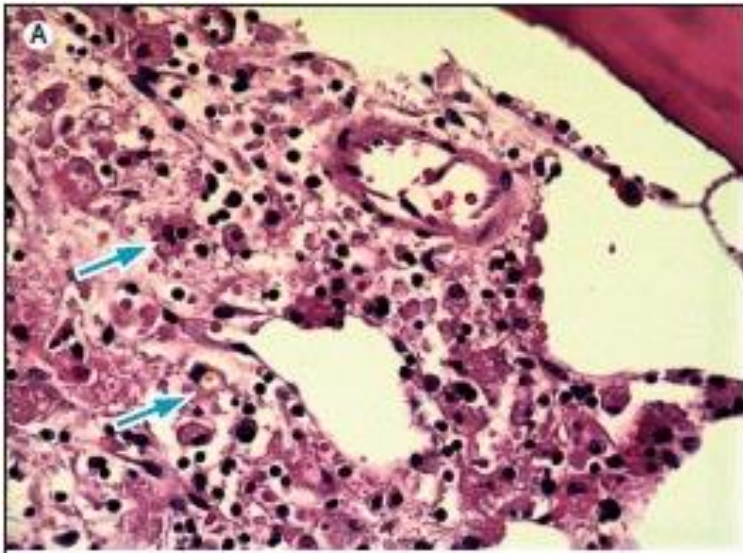
- ✓ Ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός μακροφάγων, που οδηγεί σε ανεξέλεγκτη φαγοκυττάρωση αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων, και λεμφοκυττάρων, όπως και πρόδρομων μορφών σε όλο το ΔΕΣ

- ✓ Συχνότερο στα παιδιά, αλλά μπορεί να συμβεί και σε ενήλικες

# Φαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών



## Διαγνωστικά κριτήρια



### Panel 2: Diagnostic guidelines for haemophagocytic syndrome

The diagnosis of haemophagocytic syndrome is established by fulfilling one of the following criteria:

- 1 A molecular diagnosis consistent with haemophagocytic syndrome (eg, PRF mutations, SAP mutations, MUNC13-4 mutations)
- 2 Having five out of eight of the following
  - Fever
  - Splenomegaly
  - Cytopenia (affecting more than two cell lineages, haemoglobin  $\leq 9\text{g/dL}$ ,  $<100\,000$  platelets per  $\mu\text{L}$ , neutrophils  $<1000$  cells per  $\mu\text{L}$ )
  - Hypertriglyceridaemia (triglycerides  $\geq 265\text{ mg/dL}$ ) and/or hypofibrinogenaemia (fibrinogen  $\leq 150\text{mg/dL}$ )
  - Haemophagocytosis in the bone marrow, spleen, or lymph nodes without evidence of malignancy
  - Low or absent natural killer cell cytotoxicity
  - Hyperferritinaemia (ferritin  $\geq 500\text{ ng/mL}$ )
  - Elevated soluble CD25 (interleukin-2R $\alpha$  chain  $\geq 2400\text{ IU/mL}$ )



# Περίπτωση ασθενούς

## Θεραπεία και πορεία νόσου

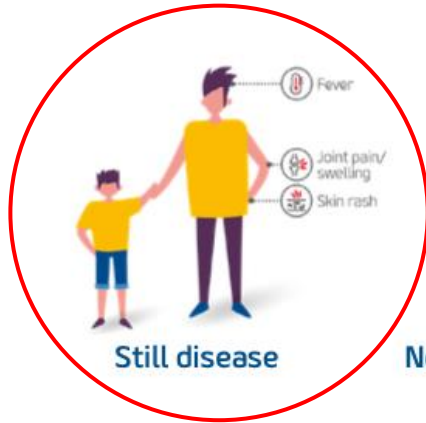
- Έναρξη κορτιζόνης 0.8 mg/Kg - άμεση υποχώρηση εμπυρέτου
- Εξιτήριο 7/2019 απύρετος με πλήρη υποχώρηση της περικαρδιακής συλλογής
- 2 μήνες μετά (9/2019): Υποτροπή θωρακικού άλγους/περικαρδίτιδας, ενώ υπο 15 mg/d Pz
  - Αύξηση δόσης Pz σε 30 mg/ημέρα - προσθήκη MTX + κολχικίνη
  - Βελτίωση και εξιτήριο
- 2 μήνες μετά (11/2019): Υποτροπή περικαρδίτιδας, 15 mg/d Pz
  - Αύξηση δόσης Pz σε 25 mg/ημέρα - αύξηση δόσης MTX 20-25 mg/d

# Περίπτωση ασθενούς

## Θεραπεία και πορεία νόσου

- 3 μήνες μετά (2/2020): Υποτροπή περικαρδίτιδας, ενώ υπό 10 mg/d Pz
  - Μικρή αύξηση δόσης Pz 15-20 mg/ημέρα - διακοπή MTX - προσθήκη anakinra
- 2 μήνες μετά (3/2020): Έντονη αντίδραση στο σημείο ένεσης
  - Διακοπή anakinra
  - Έναρξη canakinumab 150 mg/μήνα
  - 6/2020: Αύξηση σε 300 mg/μήνα λόγω ήπιων υποτροπών κάτω από τα 10 mg/d Pz
- 2 χρόνια μετά (5/2022)
  - Χωρίς υποτροπές περικαρδίτιδας - πλήρης διακοπή κορτιζόνης εδώ και 1 έτος

# Εμφάνιση ως AOSD - Υποτροπές ως υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα



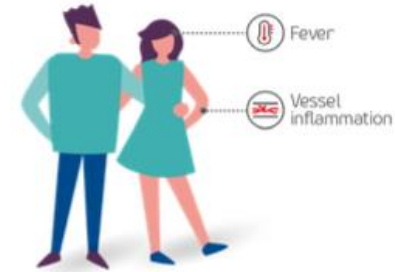
Still disease



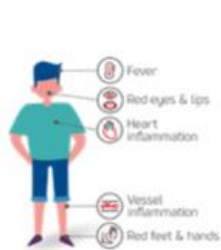
Neutrophilic dermatosis



Schnitzler syndrom



Takayasu arteritis



Kawasaki disease



Behçet disease



Chronic osteitis



Recurrent pericarditis



Inflammation of unknown origin



FMF



CAPS



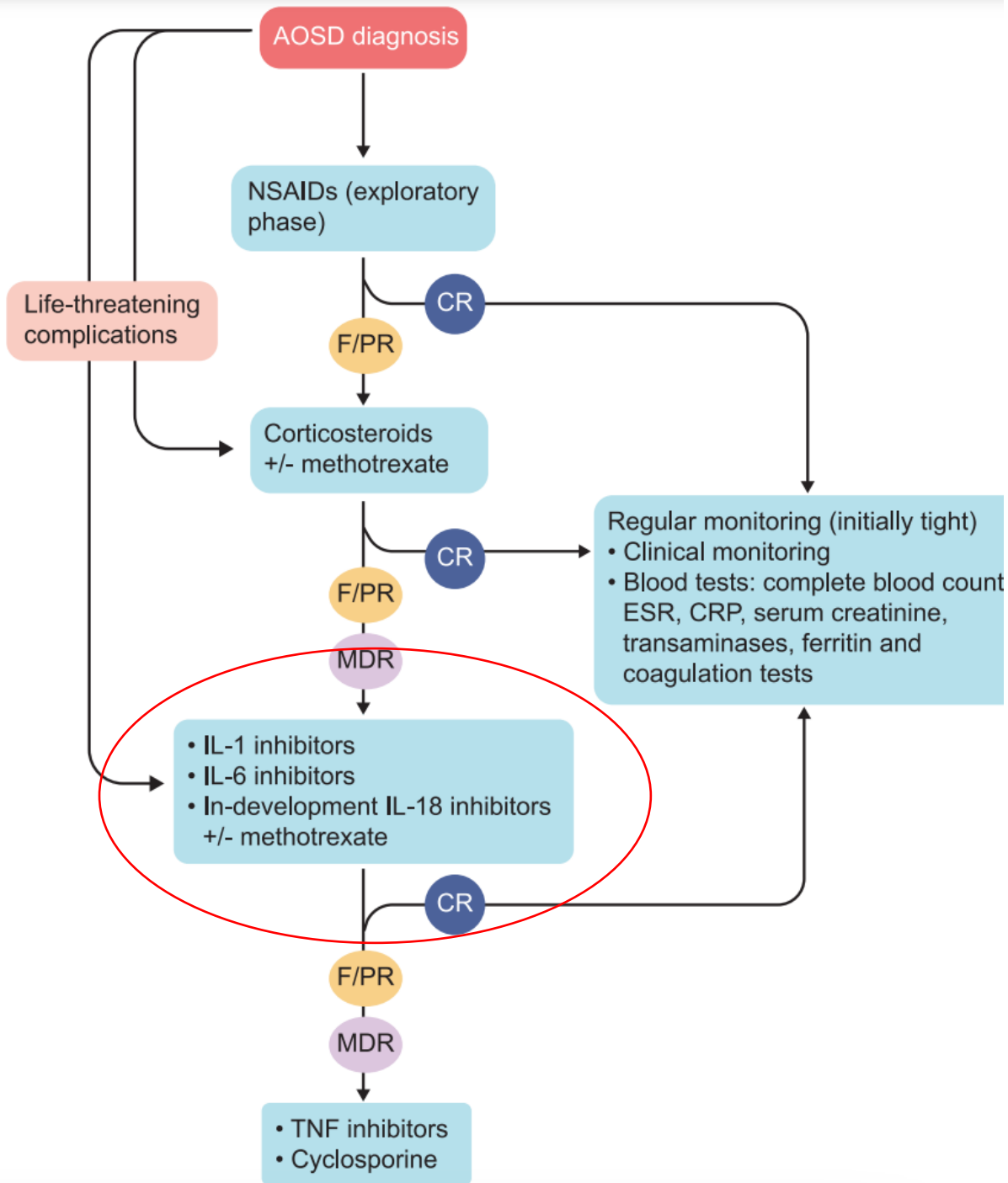
TRAPS



MKD

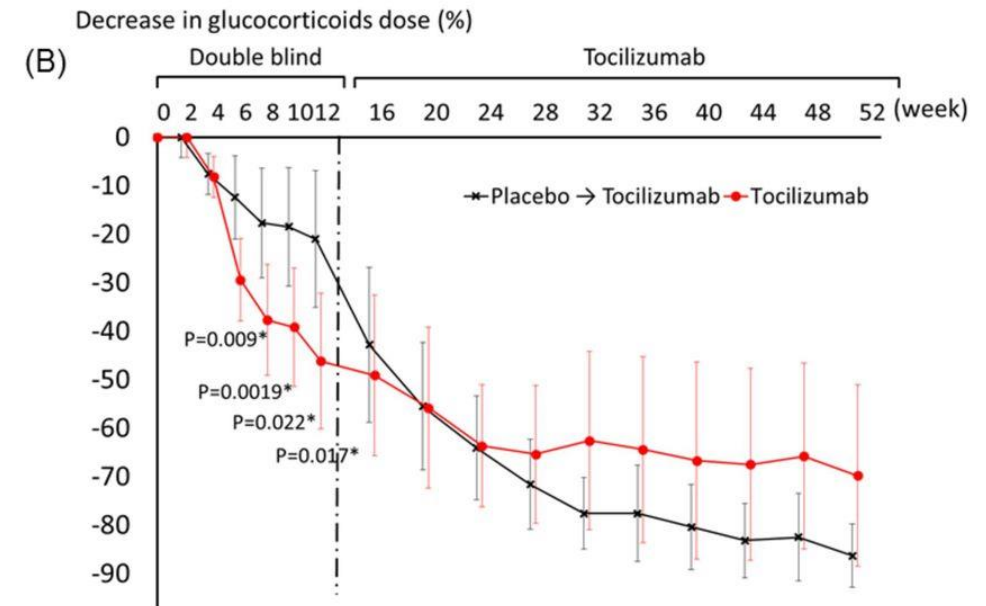
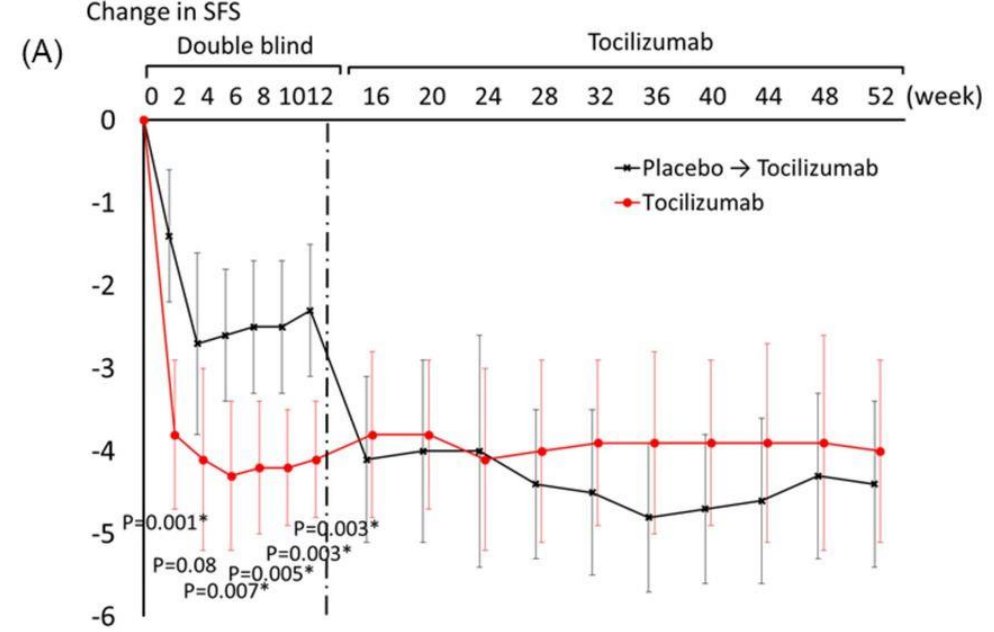
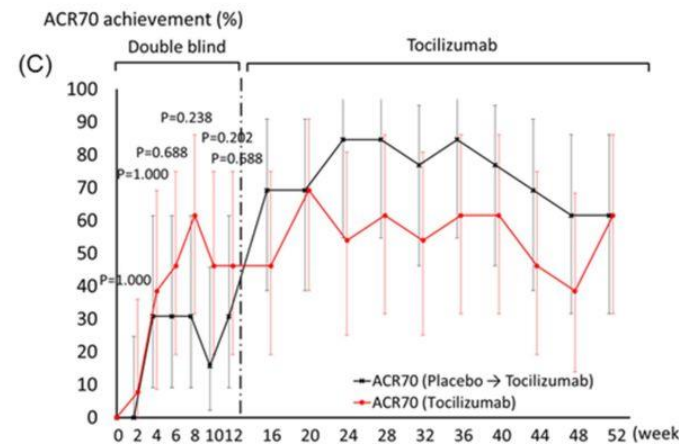
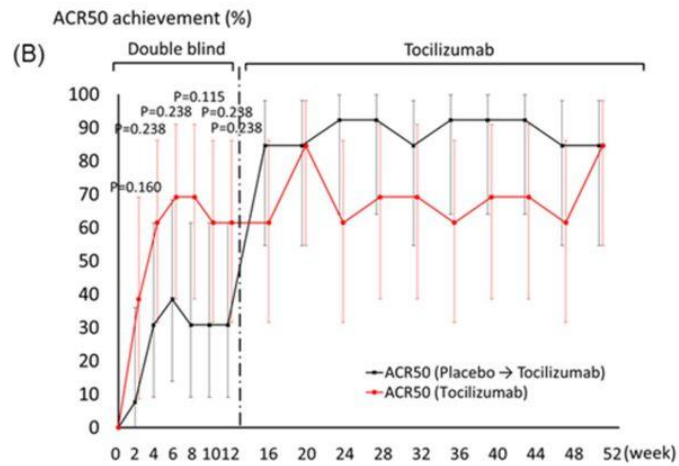
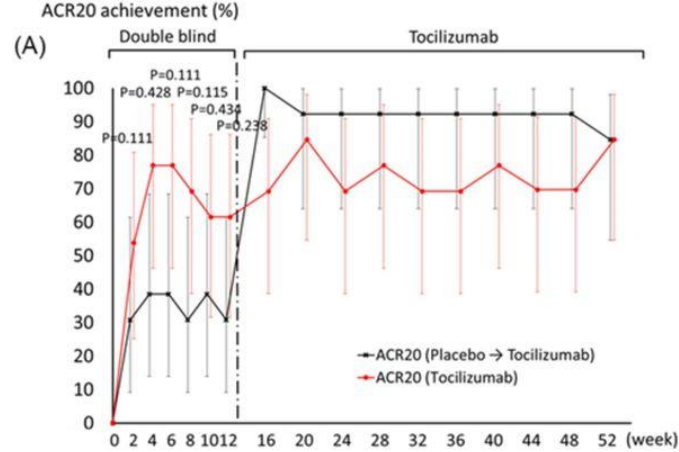


# Θεραπεία AOSD

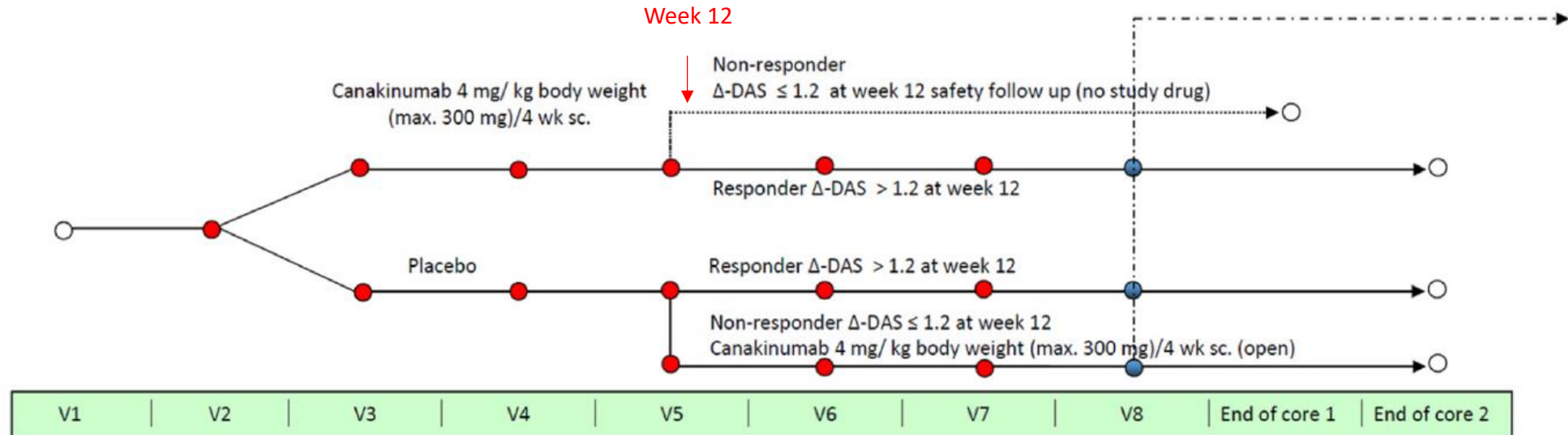


# Tocilizumab σε AOSD

- Φάση III RCT
- 27 ασθενείς
- Μη επίτευξη 1ογενούς τελικού σημείου (ACR50 at week 4), αν και καλύτερο ACR50 στο γκρουπ του TCZ
- Καλύτερη βελτίωση στο συνολικό σκορ με TCZ
- Αποτελεσματικότερο GC tapering



# Μελέτη CONSIDER: Canakinumab σε AOSD με ενεργό αρθρίτιδα



\*1) Responder ( $\Delta$  DAS28  $>$  1.2) remain under masked treatment until week 40. Final injection at week 20.

Unblinding of the non-responder: Non-responder in the placebo group receive canakinumab 4 mg/kg body weight (max. 300 mg) s.c. openly at weeks 12, 16 and 20.

Non-responder in the verum group without the study drug in safety follow-up until week 28.

\*2) for patients not classifying for long term extension

- study visit without study drug administration
- study visit with study drug administration
- long term extension

AOSD, adult-onset Still's disease; DAS, disease activity score; max, maximum;  
Q4W, every 4 weeks; sc, subcutaneous; V, visit; Wk, week  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02204293

Kindly provided by E. Feist

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204293>.

Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Ann Rheum Dis Epub ahead of print: doi:10.1136/annrheumdis-2020-217155



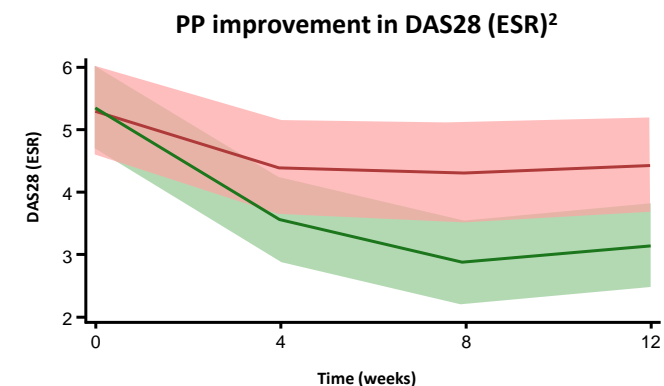
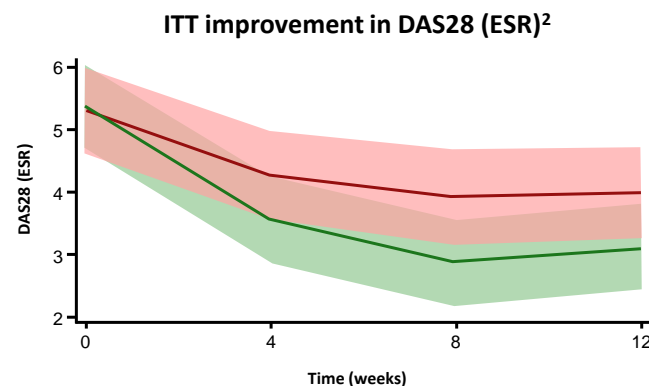
# Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του canakinumab πέτυχαν το 1ο γενές τελικό σημείο σε σχέση με το placebo

Group	N Observed	Non-response imputed	N	Responder, n (%)	Odds ratio	Estimate (%)	95% CI	Fisher's Test p-value (one-sided)
CAN	16	2	18	12 (66.7)	<b>2.86</b>	25.49	(-9.43, 55.80)	0.1202
PBO	14	3	17	7 (41.2)				

CAN, canakinumab; CI, confidence interval; DAS28, Disease Activity Score for 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FAS, full analysis set; ITT, intention-to treat; PBO, placebo, PP, Per Protocol

<sup>a</sup>Every patient randomized to the study; <sup>b</sup>Excludes patients who are not fully compliant to the study

Βελτίωση από την 4<sup>η</sup> εβδομάδα



Αποτελεσματικότητα του canakinumab στην AOSD στην  
καθημερινή κλινική πράξη

MISCELLANEOUS

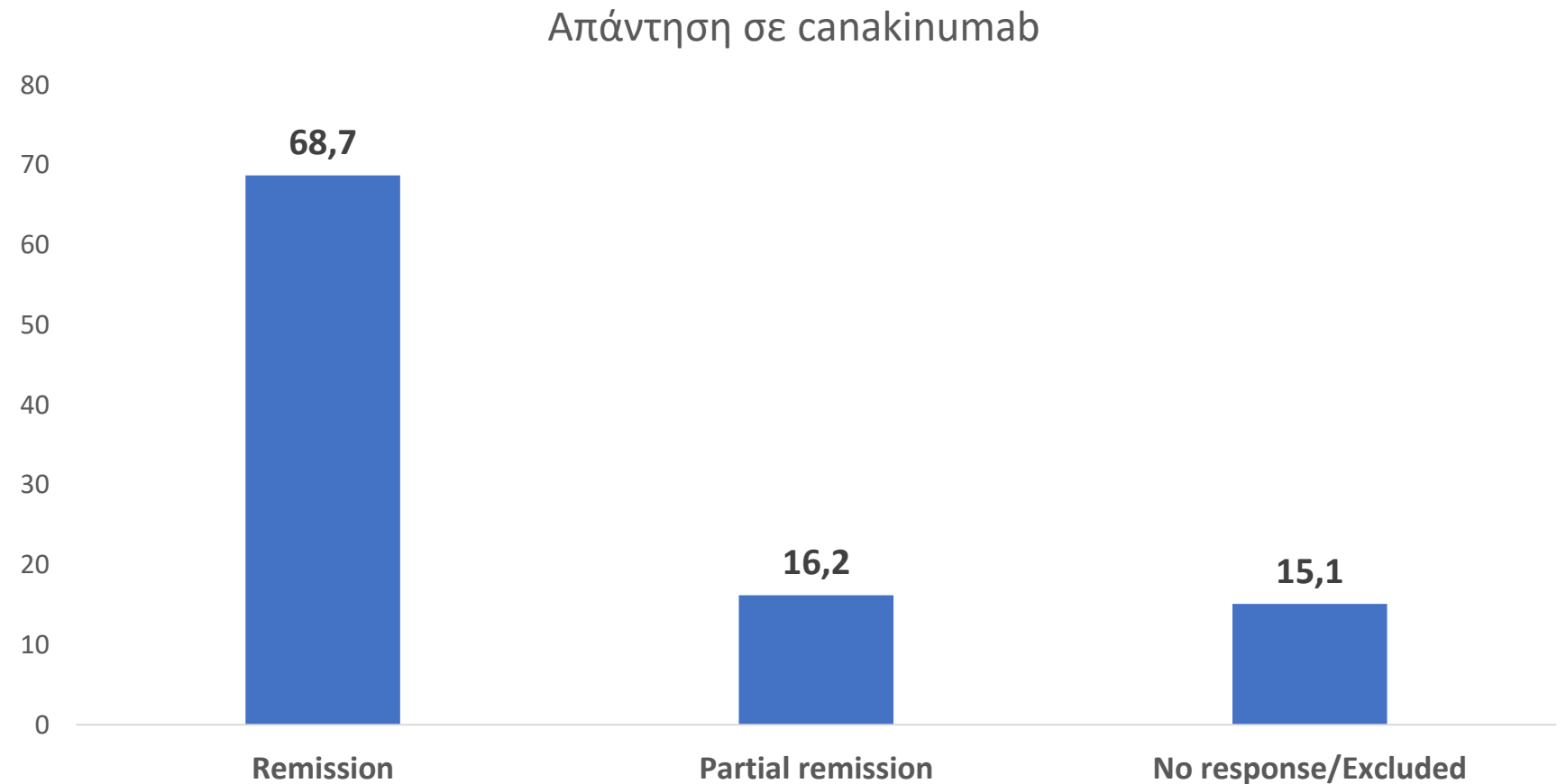
**The Use of Canakinumab, a Novel IL-1 $\beta$  Long-Acting Inhibitor, in Refractory Adult-Onset Still's Disease**

Apostolos Kontzias, MD,\* and Petros Efthimiou, MD<sup>†</sup>

Πρώτη περιγραφή

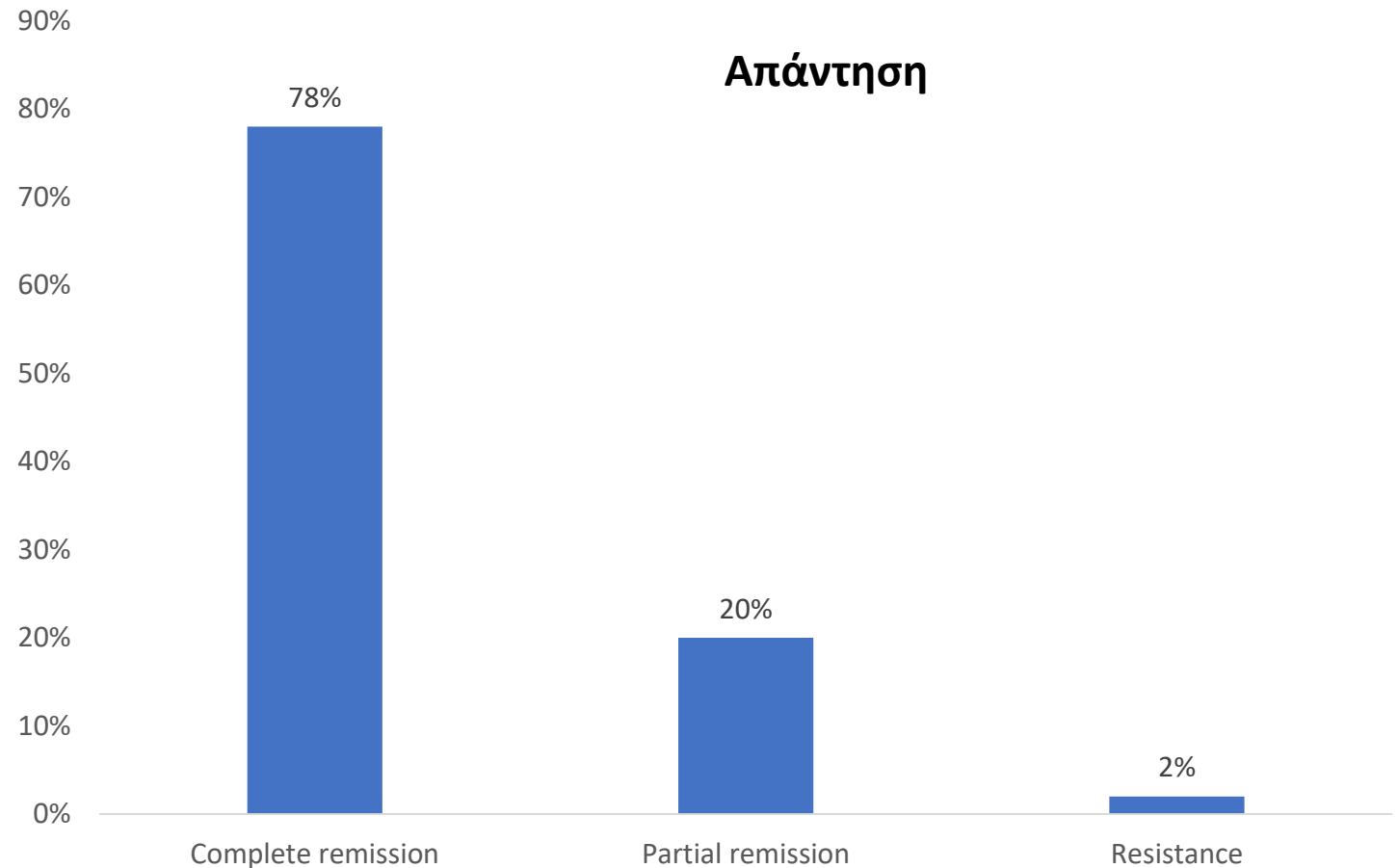
## IL-1 αναστολείς σε ανθεκτική AOSD

- Systematic literature review (17 μελέτες)
- 99 ασθενείς συνολικά



# Ελληνική εμπειρία με canakinumab σε AOSD

- Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη
- 50 ασθενείς - Διάμεση ηλικία 39 έτη
- Ανθεκτική σε i) GC (n=11), ii) csDMARDs (n=34), iii) bDMARDs (n=30, 24 anakinra)
- Διάμεσο follow-up 27 μήνες (3-84)





## Ελληνική εμπειρία με canakinumab σε AOSD

- Αποκλιμάκωση θεραπείας: 15/39 ασθενείς σε πλήρη ύφεση
- Πλήρης **διακοπή φαρμάκου**: 21 ασθενείς για 8 months (διάμεσο)
- 11 ασθενείς (22%) υποτροπίασαν κατά την αποκλιμάκωση (1 κατά την αποκλιμάκωση, και 11 μετά τη διακοπή του φαρμάκου)
- 9/11 υποτροπές επαναθεραπεύθηκαν επιτυχώς με εντατικοποίηση ή επαναχορήγηση canakinumab.

# Canakinumab και υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα

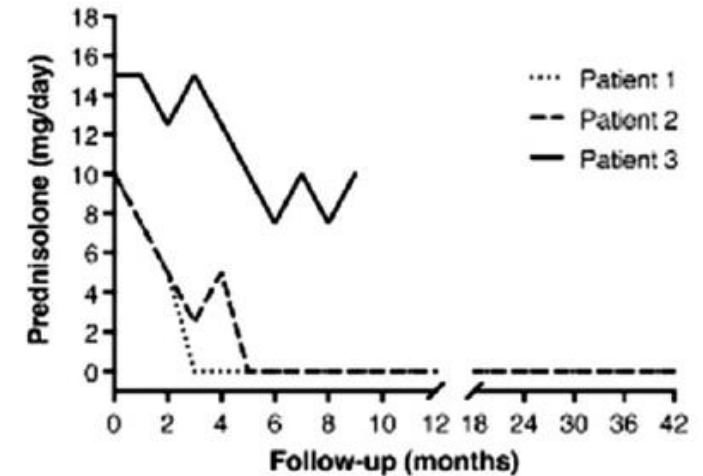
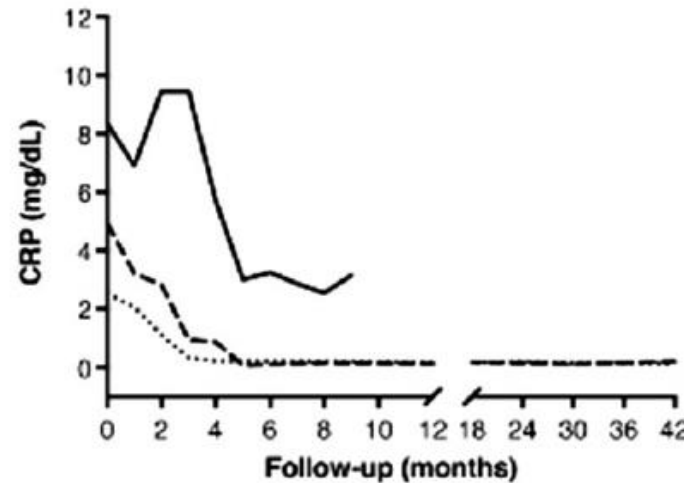
RHEUMATOLOGY

Letter to the Editor (Case report)

**Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up**

3 ασθενείς

- 2 AOSD - 1 incomplete AOSD
- Αποτυχία σε GC, csDMARDs, anakinra



Patients 1 and 2 discontinued prednisolone by 3–5 months and remained in remission for more than 3 years. Patient 3 had to discontinue canakinumab after 10 months, despite decreases in CRP and corticosteroid dose.

# Συμπεράσματα - Μηνύματα για το σπίτι

- Οφείλουμε να γνωρίζουμε την AOSD, ώστε να την υποψιαστούμε ότνα πρέπει και να τη διαγνώσουμε εγκαίρως!
  - Η AOSD μπορεί να αποβεί ενίοτε θανατηφόρα (MAS)
- Τα γλυκοκορτικοειδή είναι η βάση της θεραπείας στην AOSD, ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών δε θα απαντήσουν (ανθεκτική νόσος) ή θα υποτροπιάσουν μετά από μια αρχική απάντηση (υποτροπιάζουσα νόσος)
- Το Canakinumab έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην AOSD, τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και σε δεδομένα real-life