

3<sup>ο</sup>

# Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση περιστατικών



Συστηματική φλεγμονή άγνωστης αιτιολογίας:  
Στο σύνορο Παθολογίας-Ρευματολογίας

## «Υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο»

Γαβριηλίδης Ευστράτιος  
Ειδικευόμενος Παθολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης



INFLATHRACE  
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ



Σύγκρουση συμφερόντων- Δεν υπάρχουν συγκρούσεις συμφερόντων

- Ασθενής 60 ετών παραπέμφθηκε στο Ρευματολογικό Τ.Ε.Ι. της Α'ΠΠ (4/21) λόγω υποτροπιαζόντων επεισοδίων περικαρδίτιδας μετά από OEM
- Α.Ι.: Καπνιστής 50py, Αρτηριακή Υπέρταση υπό ραμιπρίλη, Δυσλιπιδαιμία υπό ροσουβαστατίνη, Οπτική Νευρίτιδα (2017), Νεφρολιθίαση (λιθοτριψία)
- Προ **~75 ημερών OEM πλάγιου τοιχώματος – μετεμφραγματική περικαρδίτιδα (~8mm)**
  - Ασπιρίνη 500mg \*2 tapering έως PTCA
- Προ **~60 ημερών** προγραμματισμένη PTCA: **PCI ενός κλάδου (OM1) – U/S: απουσία ΠΚΔ υγρού, υποκινησίες πλάγιου και βασικού-οπισθίου, EF 50%**
  - Ασπιρίνη 100mg, Κλοπιδογρέλη 75mg, Ροσουβαστατίνη 20mg, Ραμιπρίλη 2,5mg, Μετοπρολόλη 50mg \*2, PPI
- Προ **~45 ημερών: 2<sup>η</sup> Υποτροπή περικαρδίτιδας**: Νοσηλεία στο Γ.Ν. Κομοτηνής

## 2<sup>η</sup> Υποτροπή (2/21)

- Θωρακαλγία αιφνίδιας έναρξης, εμπύρετο έως 39°C
- **U/S καρδιάς:** ΠΚΔ υγρό 5mm στην κορυφή της καρδιάς
- **CT τραχήλου-θώρακος:** ΧΙΕ, μόλις υποσημαινόμενες πλευριτικές άμφω
- Επεισόδιο ΚΜ: Ανάταξη με αμιωδαρόνη, προσθήκη apixaban
  - Μεθύλπρεδνιζολόνη αρχικά 125mg\*2 για 3 ημέρες και έκτοτε 32mg/d, σταδιακό tapering
- Εξιτήριο 10 ημέρες μετά με:
  - **Μεθυλπρεδνιζολόνη 16mg**, Ασπιρίνη 100mg, Apixaban 5 1\*1, Clopidogrel 75 1\*1, λοιπά ΩΕ
  - Σύσταση για εκτίμηση στο ρευματολογικό T.E.I.

## Ρευματολογική εκτίμηση (4/21)

- Χωρίς προηγούμενο ιστορικό:
  - Αρθρίτιδας, περικαρδίτιδας, πλευρίτιδας
  - Εξανθημάτων/εναθημάτων, φ. Raynaud, Sicca
  - Υποτροπιαζόντων πυρετών με κρίσεις κοιλιακού ή θωρακικού ή κοιλιακού άλγους ή αρθρίτιδας
  - Οικογενειακό Hx: όχι αξιοσημείωτο
  - Αλλά 1 επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας
- Κλινικώς: Χωρίς ευρήματα τα συστήματα

### Εργαστηριακός έλεγχος

**WBC:**10.600/mL

**PMN:** 9.100/mL, **LYM:** 960/mL

**HCT:** 38,6%, **MCV:** 90 fl

**PLTs:** 220.000

**CRP:** 41 mg/L, **ESR:** 120mm/h

**TnT:** 18,6 pg/mL (φτ <14)

**Ur:** 53 mg/dL, **Cre:** 0,7mg/dL,

**AST/ALT:** 25/21mg/dL, **Γ. ούρων:** κ.φ.

**Mantoux (-), EBV IgM/G (-), Adenovirus IgM/G (-), HBsAg (-),**

**Anti-HCV (-), HIV Ab I/II (-), PCR Sars CoV-2 (-), TSH:** 1,85

**ANA (-), Anti-ds-DNA (-), anti-ENA (-) RF (-), p/c ANCA (-),**

**C3:** 78mg/dL (65-124),

**C4:** 12mg/dL (14-27) , **Coombs test (-)**

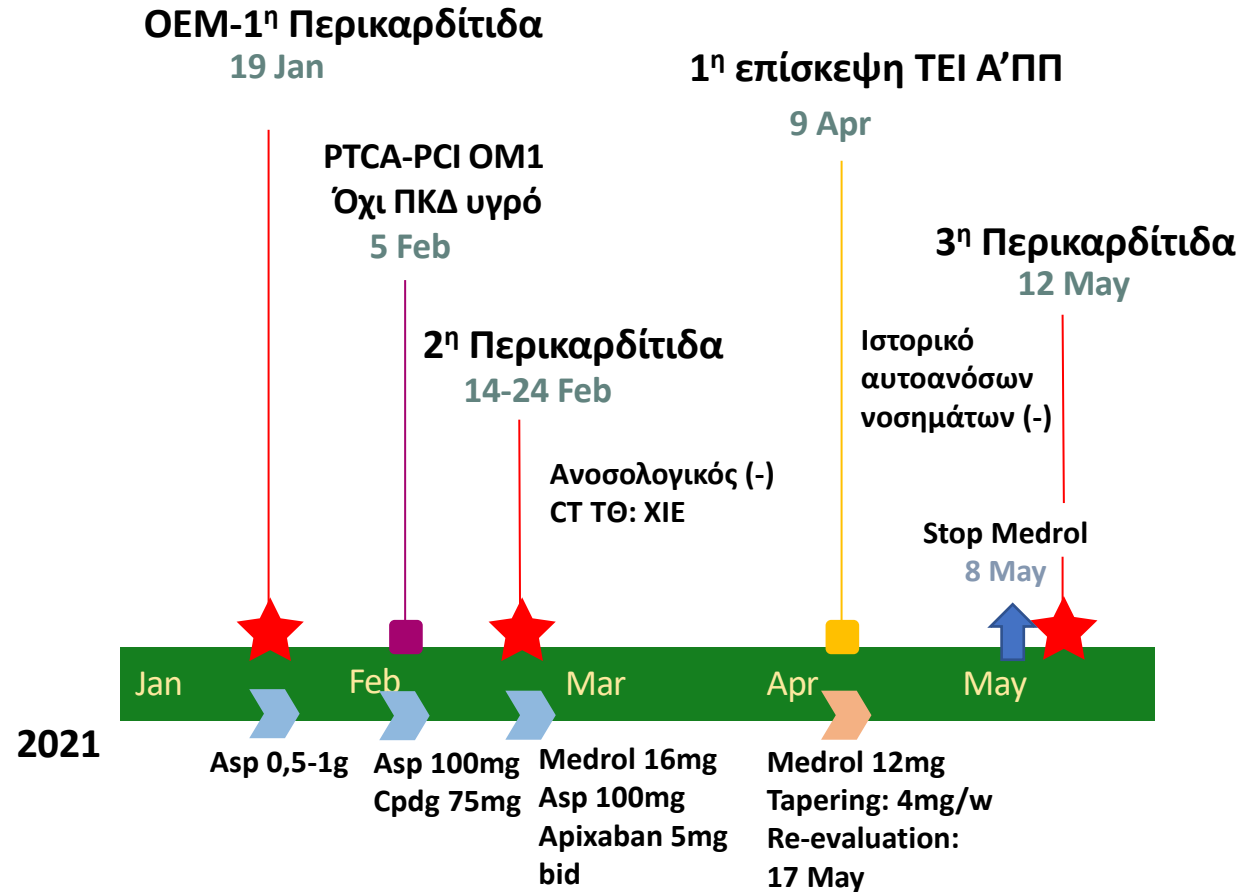
**IgG :** 1330mg/dL

**IgA:** 192mg/dL

**IgM:** 86mg/dL

Συστήνεται σταδιακή μείωση και διακοπή των γλυκοκορτικοειδών και παρακολούθηση

# Πορεία νόσου (I)



## 3<sup>η</sup> Υποτροπή (12/5/21)

- Διακοπή CS προ 3d => Εμπύρετο, θωρακαλγία
- U/S καρδιάς: Παρουσία 7mm υγρού στην κορυφή της καρδιάς, EF 50%, υποκινησίες πλαιγίου, βασικού οπισθίου
- Μεθυλπρεδνιζολόνη 48mg, tapering 4mg/4d
- Κολχικίνη 0,5mg bid
- 21/5/21: Απουσία ΠΚΔ υγρού

### Εργαστηριακός έλεγχος

WBC: 7.600/mL

PMN: 4.800/mL, LYM: 1.900/mL

HCT: 38,1%, MCV: 89.8 fl

PLTs: 265.000

**CRP: 31.2 mg/L, ESR: 70mm/h**

TnT: 12,6 pg/mL (φτ <14)

Ur: 47 mg/dL, Cre: 0,8mg/dL,

AST: 23mg/dL, ALT: 22mg/dL

Γ. Ούρων: χωρίς ίζημα/λεύκωμα

**ANA 1/320 πυρηνισκικός, Anti-ds-DNA (-),**

**anti-ENA (-), RF (-), anti-CCP (-),**

**C3: 143 mg/dL (65-124),**

**C4: 38 mg/dL (14-27),**

**Coombs test (-)**

Ποσοτικός προσδιορισμός  
ανοσοσφαιρινών/ Ηλεκτροφόρηση  
λευκωμάτων: Ε.Φ.Ο.

# Διαφορική διάγνωση

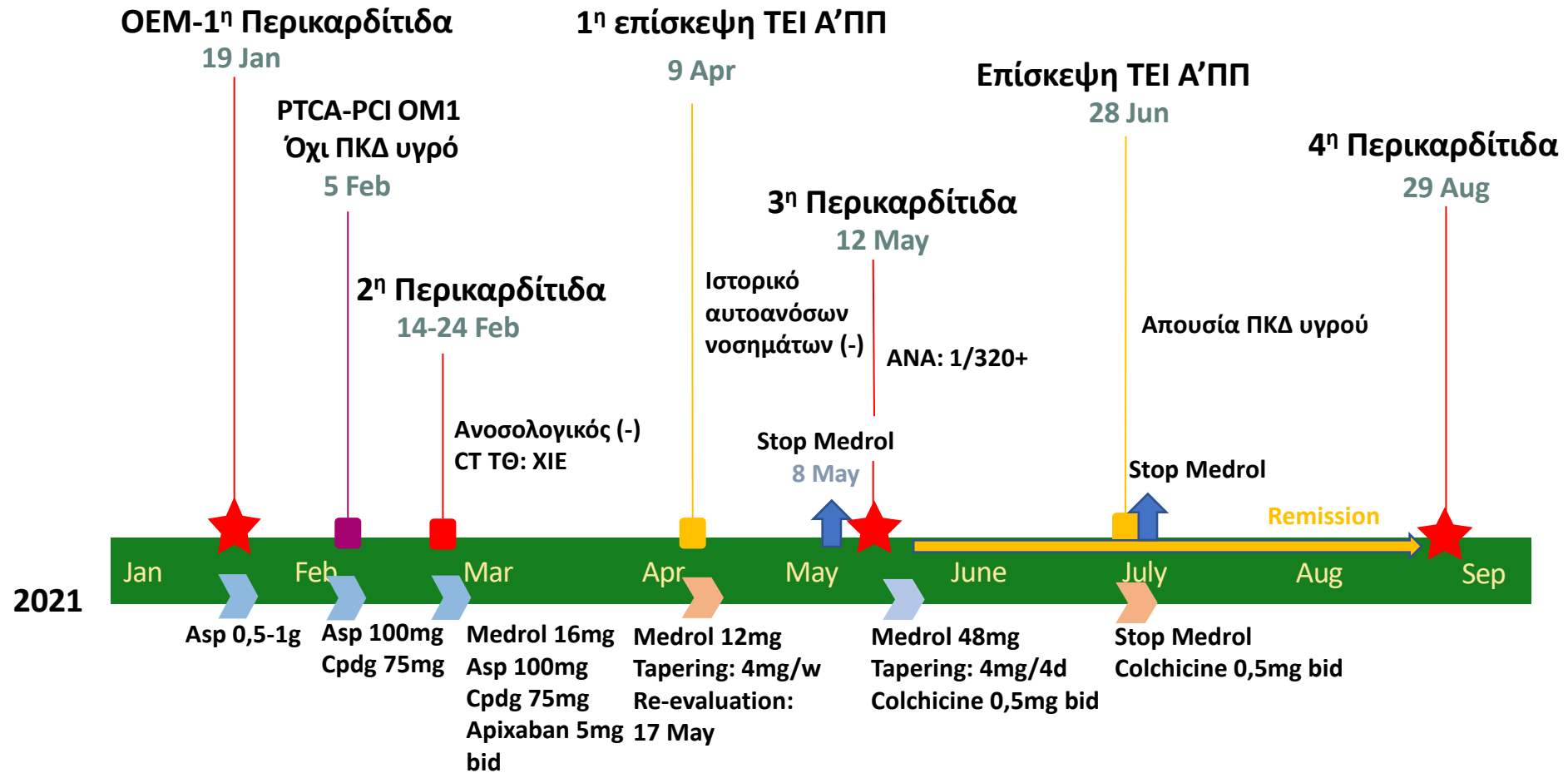
1. Υποτροπιάζον σύνδρομο Dressler
2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος/αδιαφοροποίητη νόσος συνδετικού ιστού (Hx οπτικής νευρίτιδας, ANA+, χαμηλό C4)
3. Υποτροπιάζουσα ιδιοπαθής περικαρδίτιδα/αυτοφλεγμονώδες νόσημα



# Σύνδρομο Dressler

- Δευτεροπαθής περικαρδίτιδα μετά από ΟΕΜ ή μετά από περικαρδιοτομή
- 3-4% μετά από STEMI
- Τυπικά 72h – 6w μετά τη μυοκαρδιακή βλάβη
- +/- πλευρίτιδα
- Άγνωστη ακριβής παθοφυσιολογία – Ανοσολογικώς μεσολαβούμενο (αντιμυοκαρδιακά Abs vs «νεο-εκτεθέντων» αντιγόνων)
- Θεραπεία: ΜΣΑΦ, CS, Κολχικίνη, επεμβατικοί χειρισμοί

# Πορεία νόσου (II)



## 4<sup>η</sup> Υποτροπή (29/8/21)

- Υπό Κολχικίνη 0,5mg bid
- Όμοιο επεισόδιο με τα προηγούμενα (παρόμοια U/S ευρήματα)
- Νέα **CT ΘΑΚΚΟ**: ΧΙΕ, νεφρολιθίαση (ΔΕ)
- **Κολχικίνη 0,5mg bid**
- **Μεθυπρεδνιζολόνη 48mg, tapering 4mg/4d**
- **Έναρξη Υδροξυχλωροκίνης 200mg bid**
- **FMF screening**

### Εργαστηριακός έλεγχος

**WBC:** 7690/mL  
**PMN:** 6530/mL, **LYM:** 990/mL  
**HCT:** 40.9%, **MCV:** 90.3 fl  
**PLTs:** 248.000

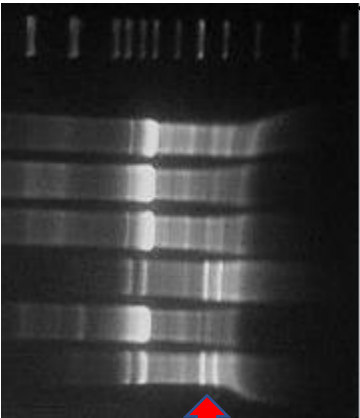
**CRP:** 8.2mg/L, **ESR:** 50mm/h  
**TnT:** 16 pg/mL (φτ <14)  
**Ur:** 47 mg/dL, **Cre:** 0.8 mg/dL,  
**AST:** 14 mg/dL, **ALT:** 31 mg/dL  
**Γ. Ούρων:** χωρίς ίζημα/λεύκωμα

**ANA (-), RF (-), anti-CCP (-),**  
**C3:** 105 mg/dL (65-124),  
**C4:** 25.9 mg/dL (14-27),  
**IgG:** 613, **IgM:** 87.9, **IgA:** 187

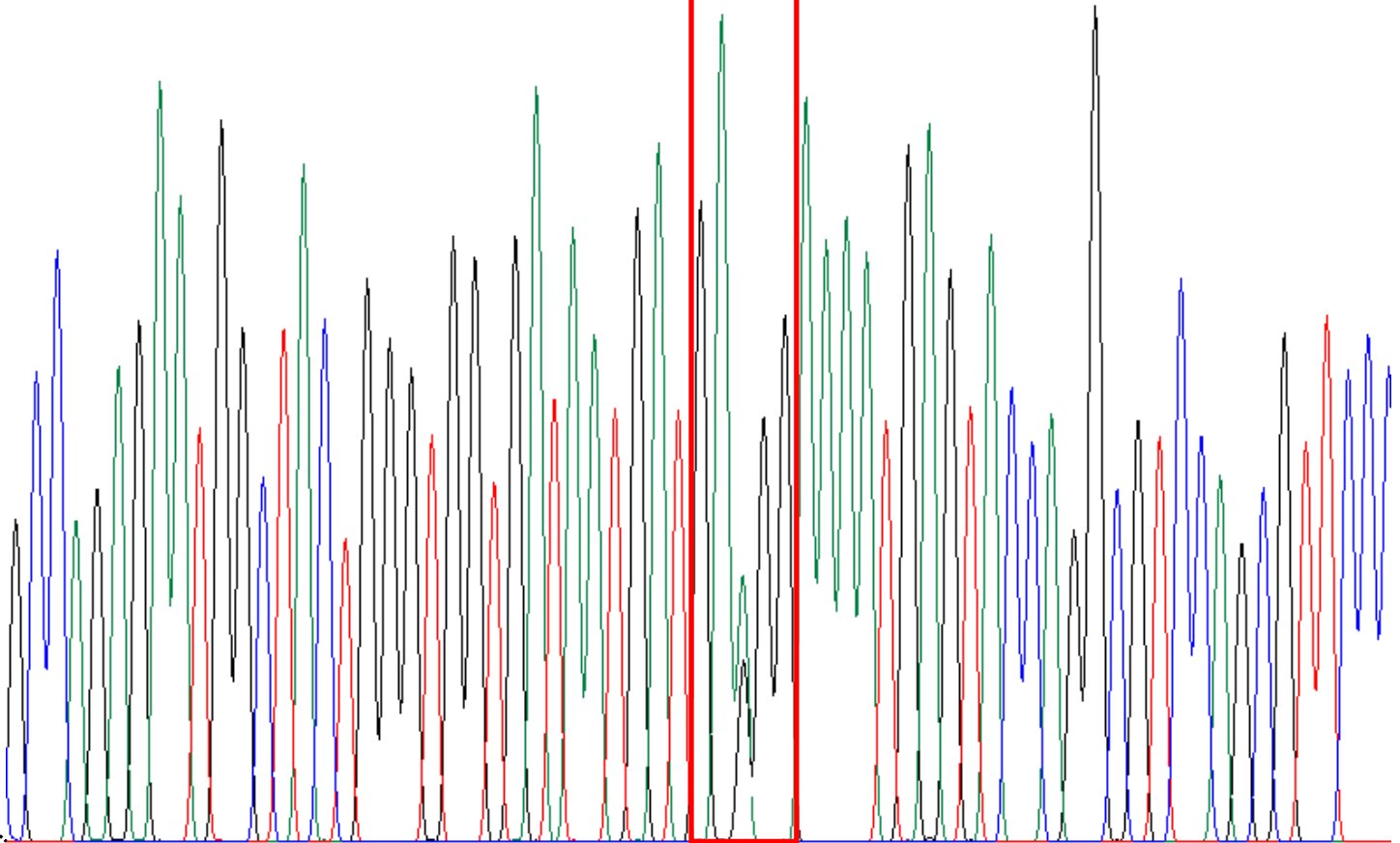
# NIRCA Exon 10

1000bp  
500 bp  
400 bp  
300 bp  
200 bp  
100 bp

Patient Control



370 380 390 400 410 420 430  
G C C A G A G A A T G G C T A C T G G G T G G T G A T A A T G A T G A R G G A A A A T G A G T A C C A G G C G T C C A G C G T T C C C



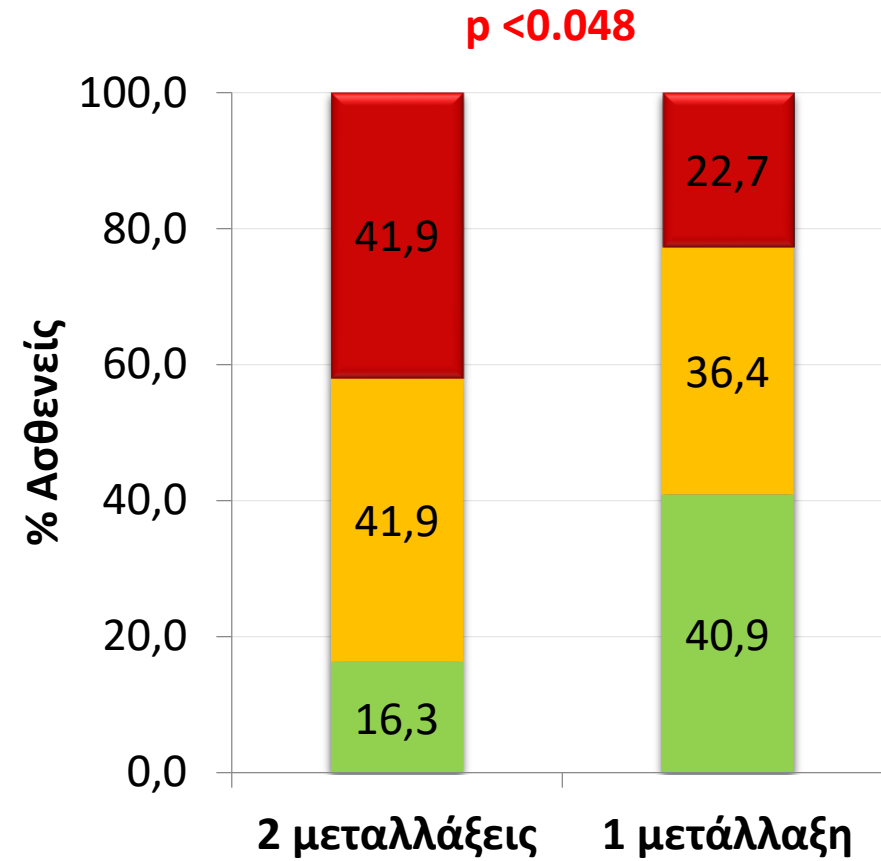
**K695R  
Hetero**

FMF;;;

Οικογενής μεσογειακός πυρετός  
 Αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα με στοιχείο «γενετικής δόσης»

Φαινότυπος

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



■ Ηπιος ■ Ενδιάμεσος ■ Σοβαρός

# Γενετικό «φορτίο» και ηλικία εκδήλωσης

Table 2 Distribution of MEFV variants in late (Group1) and early-onset (Group 2) groups

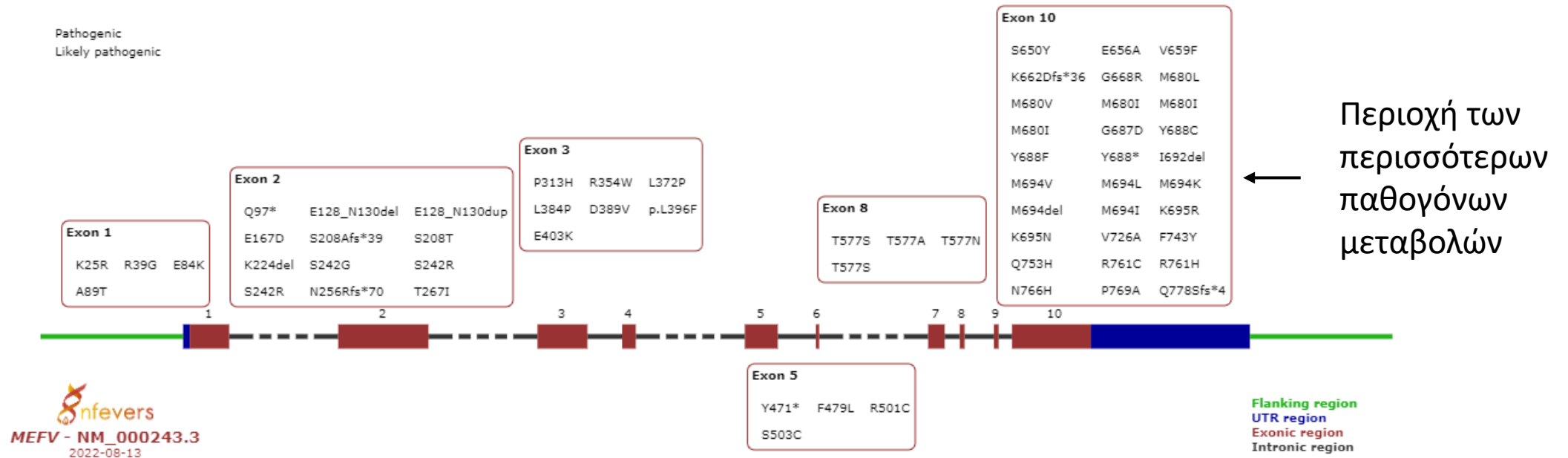
	Group 1 <i>n</i> =38	Group 2 <i>n</i> =73	<i>p</i>
<b>Exon 10 Mutation</b>			
M694V Homozygous, <i>n</i> (%)	2 (5.3)	19 (26.0)	0.008
M680I Homozygous, <i>n</i> (%)	1 (2.6)	6 (8.2)	0.250
V726A Homozygous, <i>n</i> (%)	1 (2.6)	1 (1.3)	0.635
M694V Heterozygous, <i>n</i> (%)	9 (23.6)	12 (16.4)	0.355
M680I Heterozygous, <i>n</i> (%)	2 (5.3)	2 (2.7)	0.498
V726A Heterozygous, <i>n</i> (%)	4 (10.5)	1 (1.3)	0.027
At least one Exon 10 mutation, <i>n</i> (%)	28 (73.7)	63 (86.3)	0.101
At least one M694V mutation, <i>n</i> (%)	18 (47.4)	50 (68.5)	0.030
<b>Exon 2 Mutation</b>			
R202Q Homozygous, <i>n</i> (%)	2 (2.6)	5 (1.3)	0.744
R202Q Heterozygous, <i>n</i> (%)	4 (10.5)	4 (5.4)	0.329
E148Q Heterozigot, <i>n</i> (%)	3 (7.9)	3 (4.1)	0.402
Only Exon 2 mutation, <i>n</i> (%)	8 (21)	8 (10.9)	0.150
At least one Exon 2 mutation, <i>n</i> (%)	20 (52.6)	23 (31.5)	0.030
No mutation, <i>n</i> (%)	2 (5.3)	1 (1.4)	0.230
Unknown, <i>n</i> (%)	3/41(7.3)	9/82 (10.9)	

**Group 1: onset >40y**

**Group 2: onset <20y**

# Σύνολο παραλλαγών του MEFV: 391 (3/6/2023)

## Παθογόνες και πιθανώς παθογόνες παραλλαγές του MEFV (N=61)





exon 10	c.2081_2083del	p.(Met694del)	M694DEL	Likely pathogenic	VALIDATED
exon 10	c.2081T>A	p.(Met694Lys)	M694K	Likely pathogenic	VALIDATED
exon 10	c.2082G>A	p.(Met694Ile)	M694I	Pathogenic	VALIDATED
exon 10	c.2084A>T	p.(Lys695Met)	K695M	Unsolved	UNSOLVED
exon 10	c.2084A>G	p.(Lys695Arg)	K695R	Uncertain significance (VUS)	To be validated
exon 10	c.2085G>C	p.(Lys695Asn)	K695N	Likely pathogenic	PROVISIONAL
exon 10	c.2094G>T	p.(Glu698Asp)	E698D	Uncertain significance (VUS)	VALIDATED
exon 10	c.2103G>A	p.(Ala701=)	A701A	Likely benign	VALIDATED

#### Pathogenicity score/Status

If you have new data: please send us a re-evaluation proposal [here](#)

Uncertain significance (VUS)/To be validated - Re-evaluated (2023-02-13)

[ACMG/AMP criteria](#)

Previous classification:

Until 2023-02-13: Likely pathogenic / VALIDATED

[INSAID study group](#)

#### Allele Frequencies

[gnomAD v2.1.1](#) via [Annovar](#)

[See data](#)

#### Using In silico prediction?

Unknown

#### Functional tests

No

#### Functional approach

Not applicable

#### Consequence

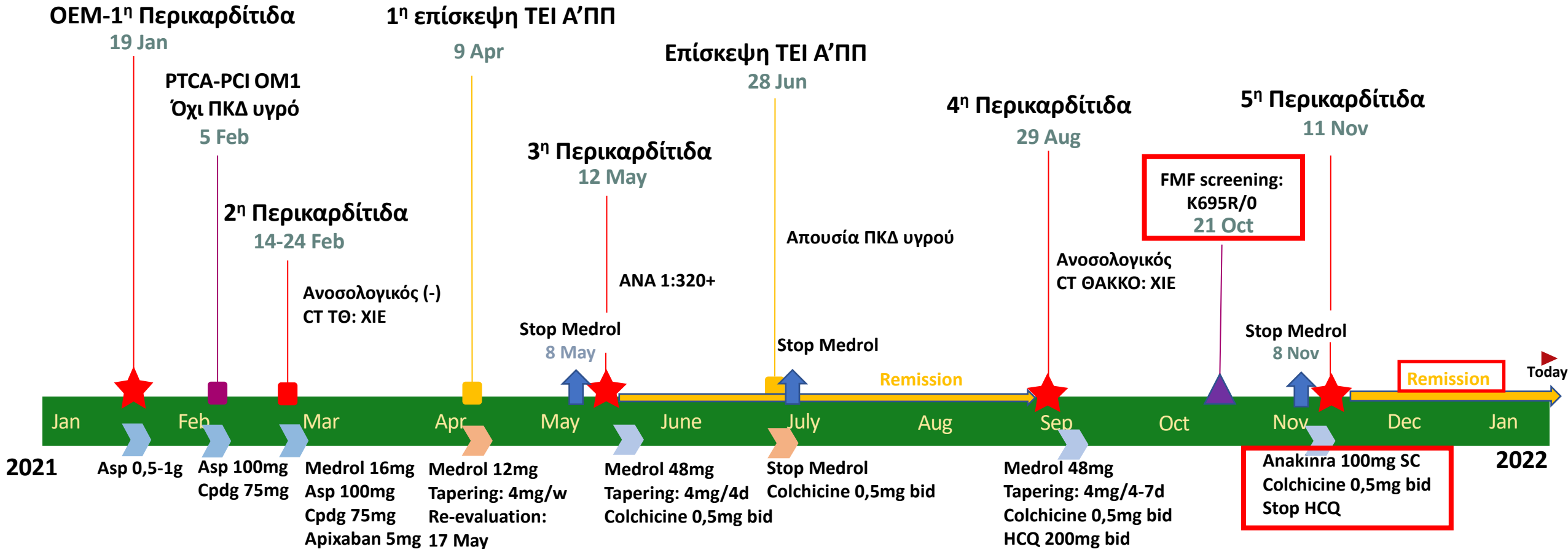
Not applicable

#### Technique(s) used

DGGE  
Sequencing Sanger

<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php#ancre39>

# Πορεία νόσου (III)



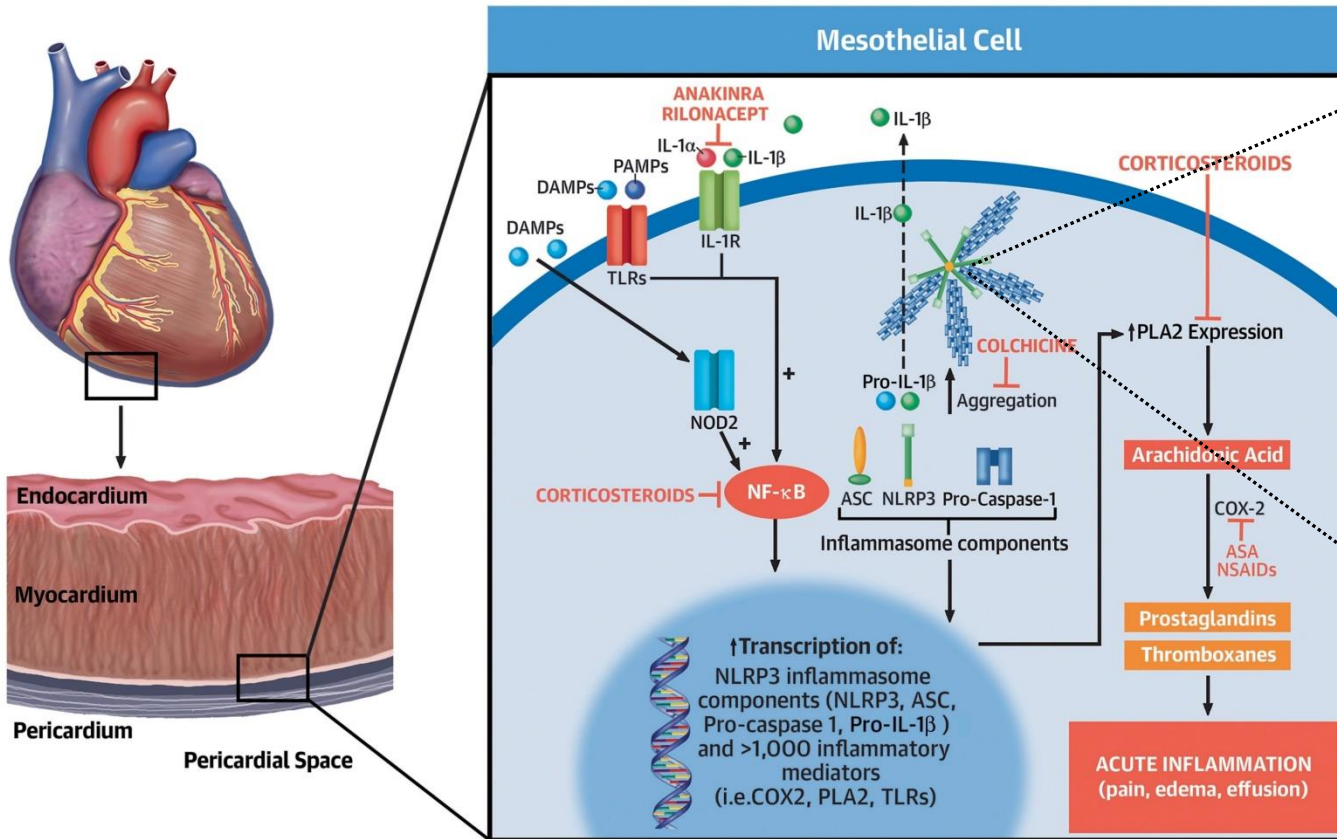
*Κλινικό πρόβλημα: κορτικοεξαρτώμενη (σε καρδιαγγειακό ασθενή)*

*υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα με αποτυχία σε κολχικίνη & HCQ*

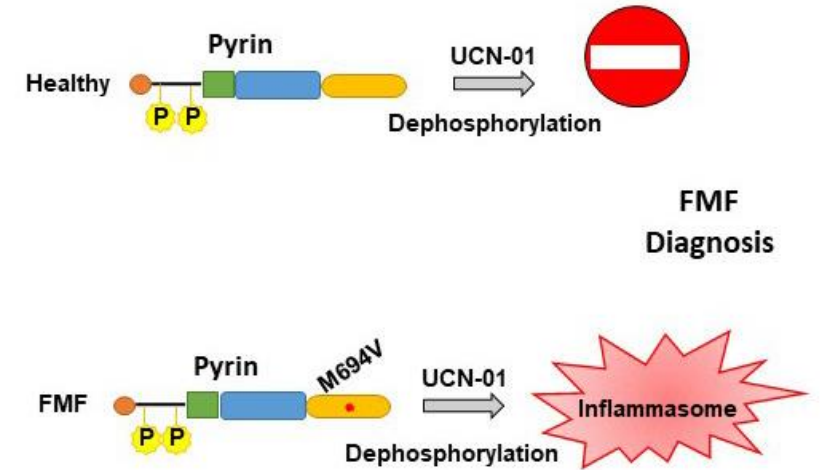
## Follow up

- **(11/21-2/22):** Σε ύφεση υπό **Anakinra** 100mg sc qd & **Colchicine** 0,5mg bid - **Μείωση Anakinra σε 100mg sc παρ' ημέρα**
- **(2/22-10/22):** Σε πλήρη ύφεση περαιτέρω μείωση του Anakinra σε **100mg 2 φορές / w**
- **(2/23-σήμερα):** Διακοπή Anakinra (λήψη μόνο κατ' επίκληση επί υποτροπής). Υπό **Colchicine** 0,5mg bid χωρίς νέα υποτροπή μέχρι σήμερα

## CENTRAL ILLUSTRATION: Pathophysiology of Acute Pericarditis



Chiabrando, J.G. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92.



F. Magnotti et al. *EMBO Mol Med* (2019)

## Management of Acute and Recurrent Pericarditis

Jan 07, 2020 | [Terrence Welch, MD, FACC](#)

Recurrent pericarditis may occur in up to 30% of patients after an initial episode of acute pericarditis. Treatment should consist of an NSAID, typically with a 2- to 4-week taper after the resolution of symptoms, along with at least 6 months of colchicine (with weight-adjusted dosing). Corticosteroids (at low doses) should be reserved for those who have failed multiple attempts at therapy with an NSAID plus colchicine. Anti-interleukin 1 therapy (e.g., anakinra and rilonacept) has been shown to be beneficial in patients with refractory, corticosteroid-dependent disease. Other options for consideration in refractory disease include azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, and intravenous immunoglobulins. Surgical pericardiectomy is considered a last option.

November 8, 2016

# Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence

## The AIRTRIP Randomized Clinical Trial

Antonio Brucato, MD<sup>1</sup>; Massimo Imazio, MD, FESC<sup>2</sup>; Marco Gattorno, MD<sup>3</sup>; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

*JAMA*. 2016;316(18):1906-1912. doi:10.1001/jama.2016.15826

JOURNAL ARTICLE

### Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study <sup>FREE</sup>

Massimo Imazio ✉, Alessandro Andreis, Gaetano Maria De Ferrari, Paul C Cremer, Vartan Mardigyan, Silvia Maestroni, Sushil Allen Luis, Giuseppe Lopalco, Giacomo Emmi, Dor Lotan, Renzo Marcolongo, George Lazaros, Marzia De Biasio, Luca Cantarini, Lorenzo Dagna, Andreja Cerne Cercek, Emanuele Pivetta, Beni Varma, Laeora Berkson, Enrico Tombetti, Florenzo Iannone, Domenico Prisco, Alida Linda P Caforio, Dimitrios Vassilopoulos, Dimitrios Tousoulis, Giacomo De Luca, Carla Giustetto, Mauro Rinaldi, Jae K Oh, Allan L Klein, Antonio Brucato, Yehuda Adler  
[Author Notes](#)

*European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 27, Issue 9, 1 June 2020, Pages 956–964, <https://doi.org/10.1177/2047487319879534>

**Published:** 29 August 2020 **Article history** ▼

ORIGINAL ARTICLE

## Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis

Allan L. Klein, M.D., Massimo Imazio, M.D., Paul Cremer, M.D., Antonio Brucato, M.D., Antonio Abbate, M.D., Ph.D., Fang Fang, Ph.D., Antonella Insalaco, M.D., Martin LeWinter, M.D., Basil S. Lewis, M.D., David Lin, M.D., Sushil A. Luis, M.B., B.S., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., [et al.](#), for the RHAPSODY Investigators\*

# Take-home messages

- ✓ **Μεταλλάξεις** στο γονίδιο της **πυρίνης** (MEFV) ή σε άλλα γονίδια που προκαλούν την **υπερ-ενεργοποίηση του φλεγμονωσώματος** (NLRP3-associated autoinflammatory diseases) **ενδέχεται να πυροδοτούν/τροποποιούν φλεγμονώδεις φαινότυπους**
- ✓ Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια περικαρδίτιδας ο **γενετικός έλεγχος** για IL-1-μεσολαβούμενα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα, όπως ο **FMF**, μπορεί να οδηγήσει στη λήψη **ταχύτερων και πιο στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων**
- ✓ Η στόχευση του φλεγμονωσώματος (**κολχικίνη**) και της IL-1 (**Anakinra, Rinolacept**) αποτελούν βασικούς θεραπευτικούς στόχους σε ασθενείς με κορτικο-εξαρτώμενη υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!**