

15ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ



Αναγνωρίζοντας τα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα στην Κλινική

Χάρης Παπαγόρας
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Ηράκλειο, 01 Οκτωβρίου 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

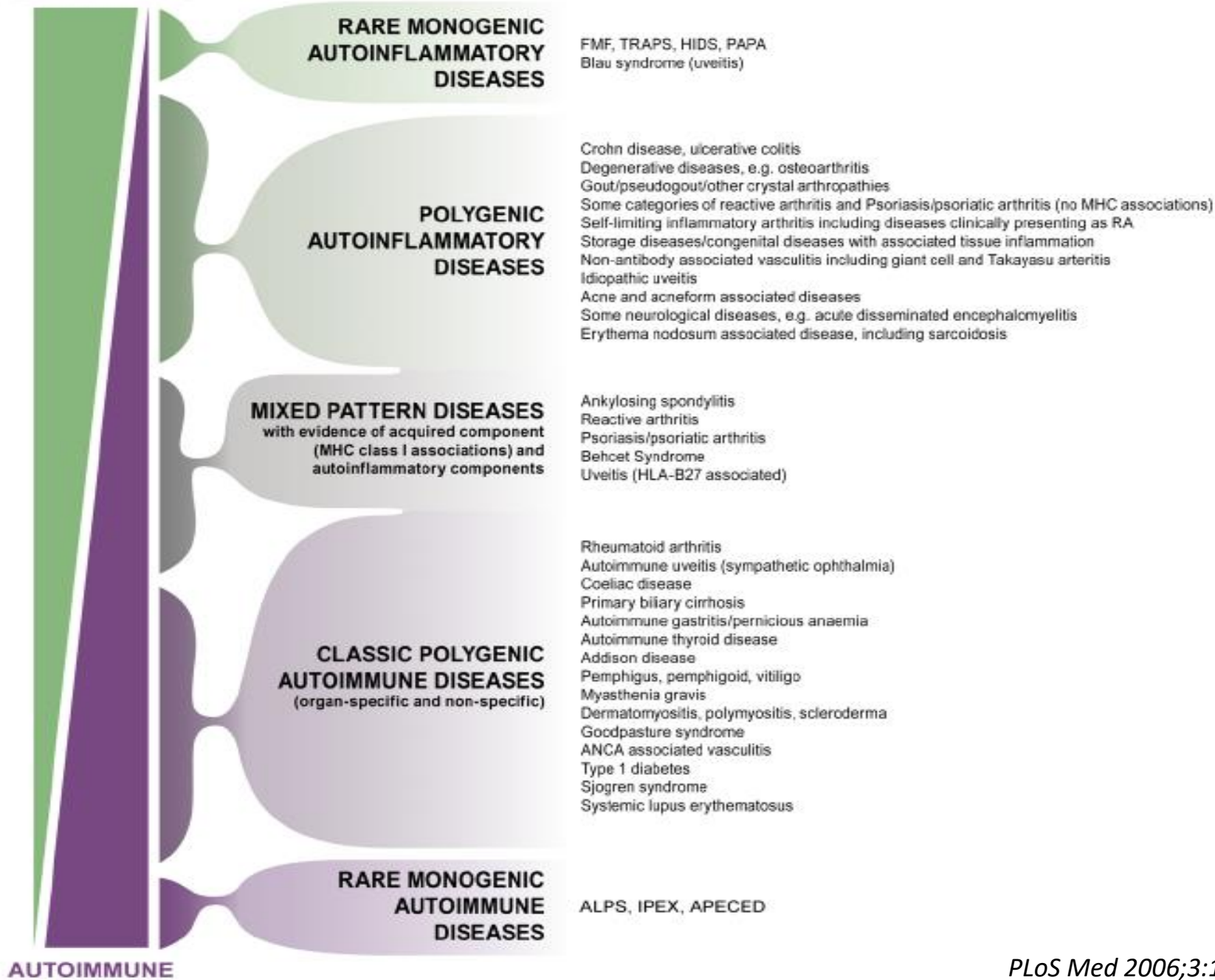
AbbVie, Genesis, Lilly, Pfizer, FARAN, DEMO, ELPEN, Janssen, UCB, Boehringer-Ingelheim, Novartis, MSD, Sobi

Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study

Eldad Ben-Chetrit,¹ Marco Gattorno,² Ahmet Gul,³ Daniel L Kastner,⁴
Helen J Lachmann,⁵ Isabelle Touitou,⁶ Nicolino Ruperto,⁷ On behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants

*«Οι αυτοφλεγμονώδεις νόσοι είναι **κλινικές** διαταραχές που προκαλούνται από βλάβη ή απορρύθμιση της **έμφυτης** ανοσίας και χαρακτηρίζονται από **υποτροπιάζουσα** ή **συνεχή** φλεγμονή (**αυξημένοι δείκτες οξείας φάσης**) και την απουσία ενός **πρωτοπαθούς** παθογενετικού ρόλου της επίκτητης ανοσίας (αυτοαντιδραστικά κύτταρα ή αυτοαντισώματα)»*

AUTOINFLAMMATORY



Τα μονογονιδιακά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα

Cell


Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 797–807



Article

**Ancient Missense Mutations in a New Member of
the *RoRet* Gene Family Are Likely to Cause Familial
Mediterranean Fever**

[The International FMF Consortium*](#)

 © 1997 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturegenetics>

article

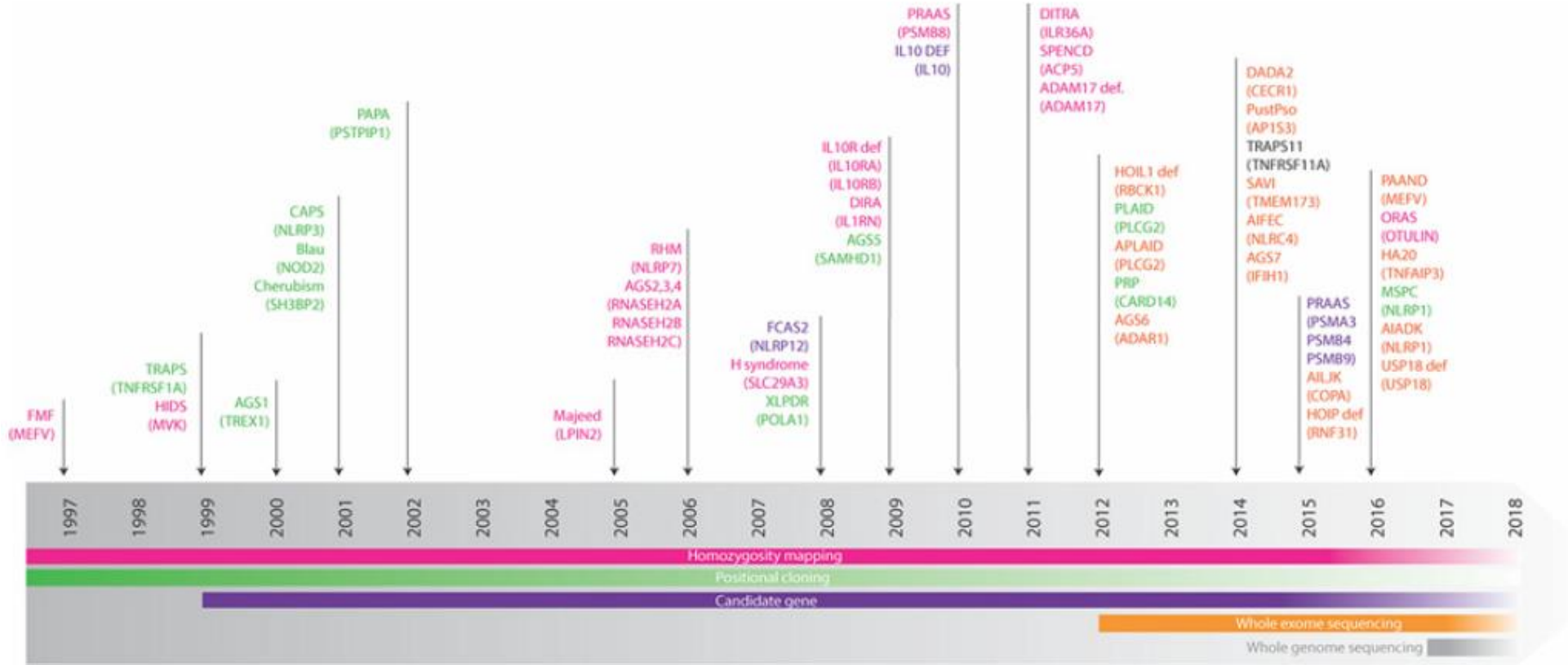
**A candidate gene for familial
Mediterranean fever**

The French FMF Consortium

Pyrin

Marenostrin

Συνεχιζόμενη αναγνώριση μονογονιδιακών αυτοφλεγμονωδών διαταραχών





Open

***ALPK1* missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder**

Autoinflammatory disorders

CLINICAL SCIENCE

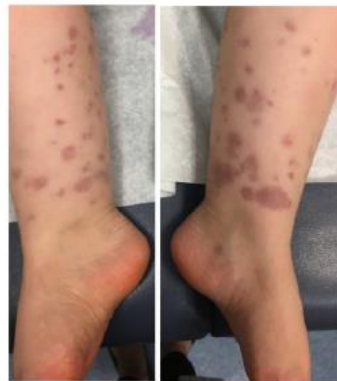
Gain-of-function mutations in *ALPK1* cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome

Williams LB et al. Genet Med. 2019 Sep;21(9):2103-2115
Kozycki CT et al. Ann Rheum Dis. 2022 Oct;81:1453-1464

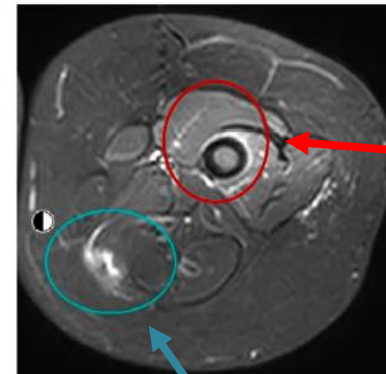
Constitutively active Lyn kinase causes a cutaneous small vessel vasculitis and liver fibrosis syndrome



Περικογχικό οίδημα

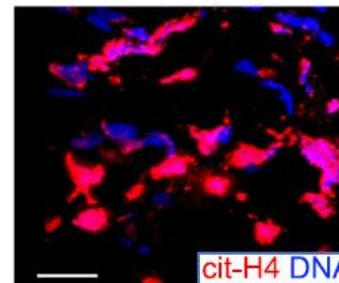
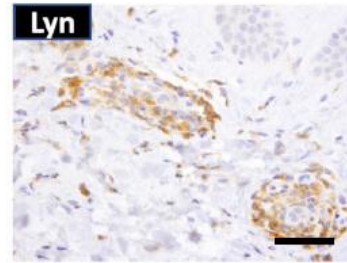
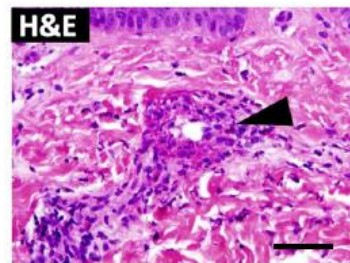


Αγγειτιδικό εξάνθημα



Περιοστίτιδα

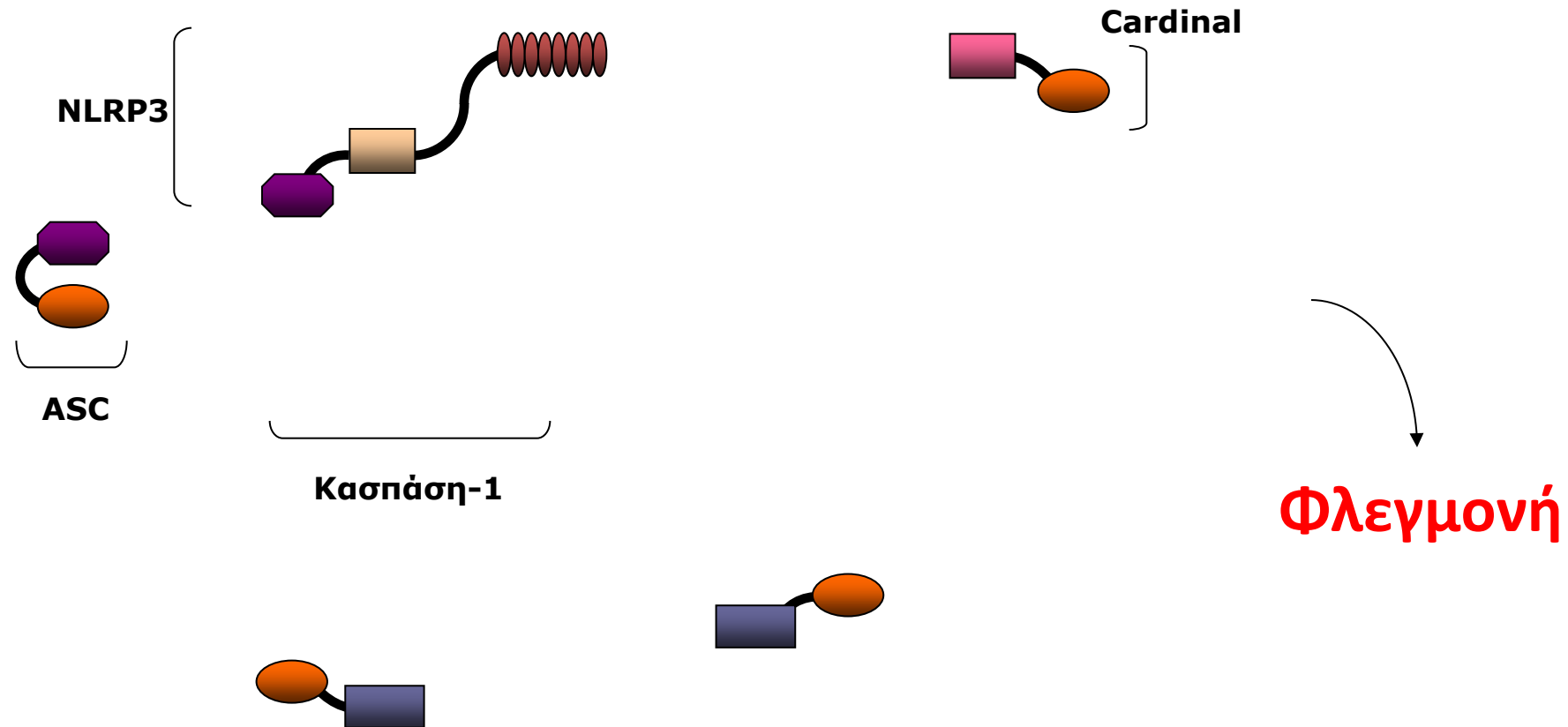
Περιτονίτιδα



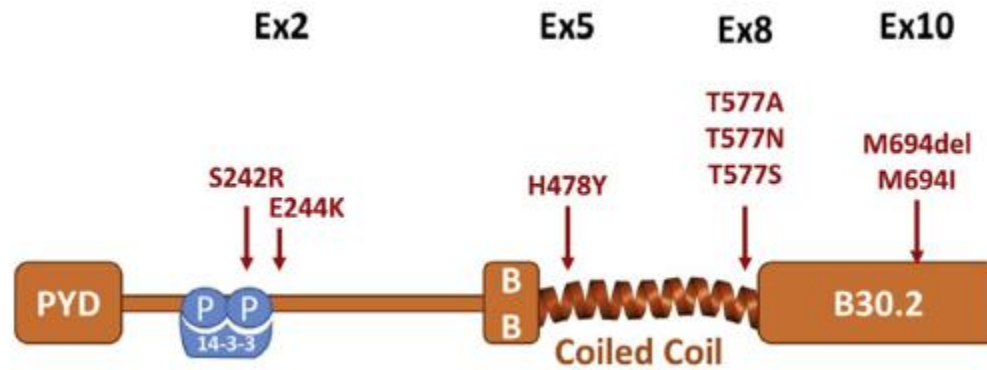
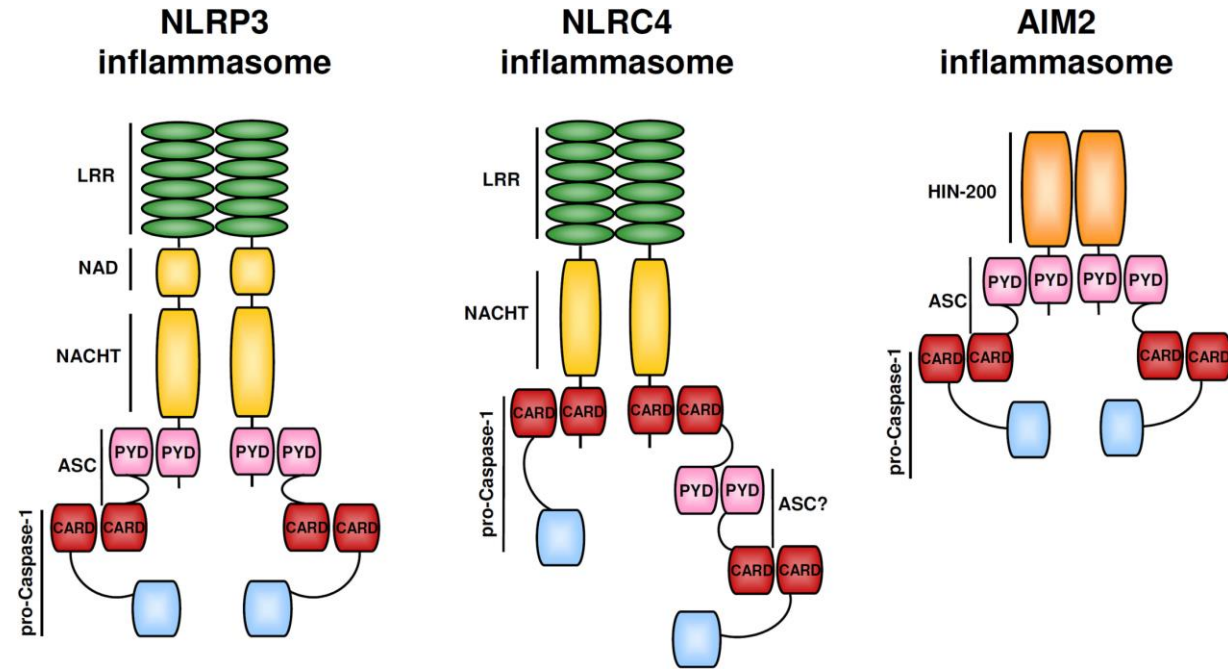
Ταξινόμηση μονογονιδιακών αυτοφλεγμονωδών διαταραχών βάσει παθογενετικού μηχανισμού



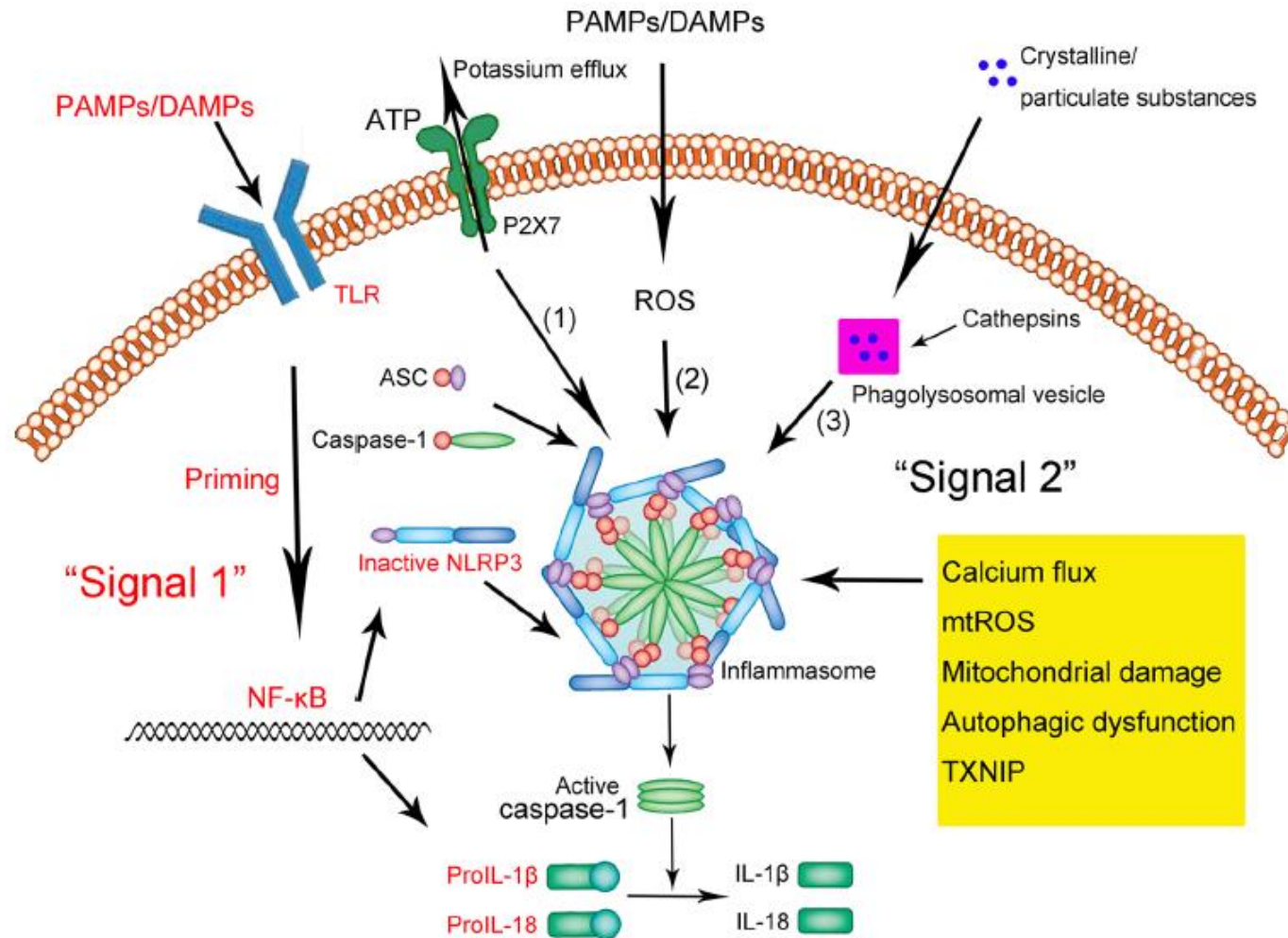
Ενεργοποίηση φλεγμονοσώματος NLRP3/κασπάσης-1/IL-1β



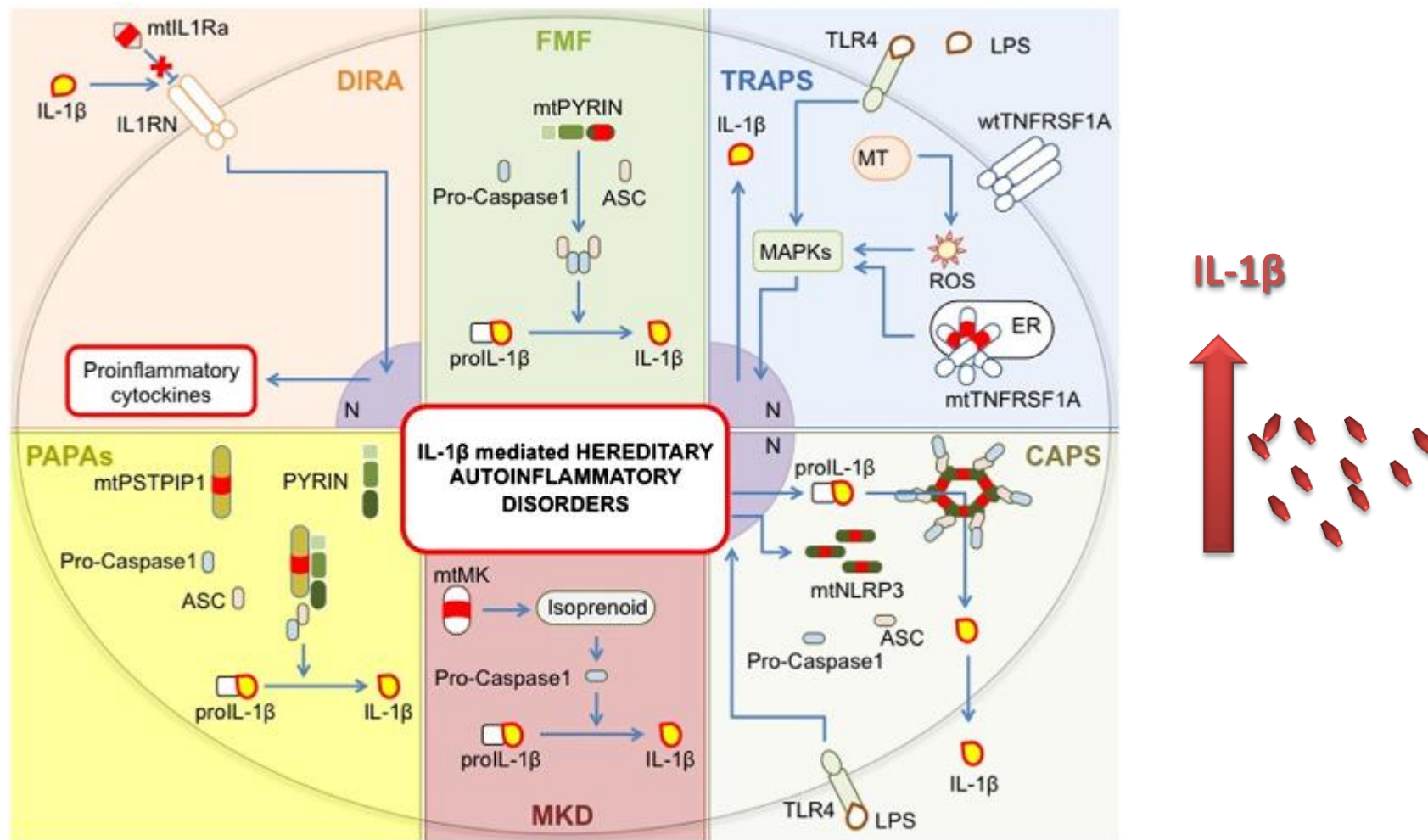
Τα Φλεγμονοσώματα



Η παραγωγή IL-1β είναι μια διαδικασία 2 βημάτων



Τα σύνδρομα περιοδικών πυρετών προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια που αυξάνουν τη δραστηριότητα της IL-1β



Κληρονομικά περιοδικά πυρετικά σύνδρομα
Γενετικά διαφορετικά αλλά κλινικά παρόμοια νοσήματα

- *Στερεοτυπικά* υποτροπιάζοντα επεισόδια με:
- Πυρετό, εξανθήματα, ορογονίτιδες/μυοσκελετική προσβολή
- Τα χαρακτηριστικότερα:
 - Cryopyrin-associated periodic syndromes (**CAPS**)
 - Familial Mediterranean fever (**FMF**)
 - Mevalonate kinase deficiency (**MKD/HIDS**)
 - Tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome (**TRAPS**)

Κρυοπυρινοπάθειες (CAPS), NLRP3-AID

Μετάλλαξη του *NLRP3/CIAS1*

FCAS

- Αυτοσωματικό επικρατές
- Πυρετός
- Κνιδωτικό εξάνθημα
- Επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα



MWS

- Αυτοσωμικό επικρατές
- Αμυλοείδωση AA
- Νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα



CINCA/NOMID

- Σποραδικό
- Υπερτροφία επιφύσεων
- Νευρολογικές εκδηλώσεις



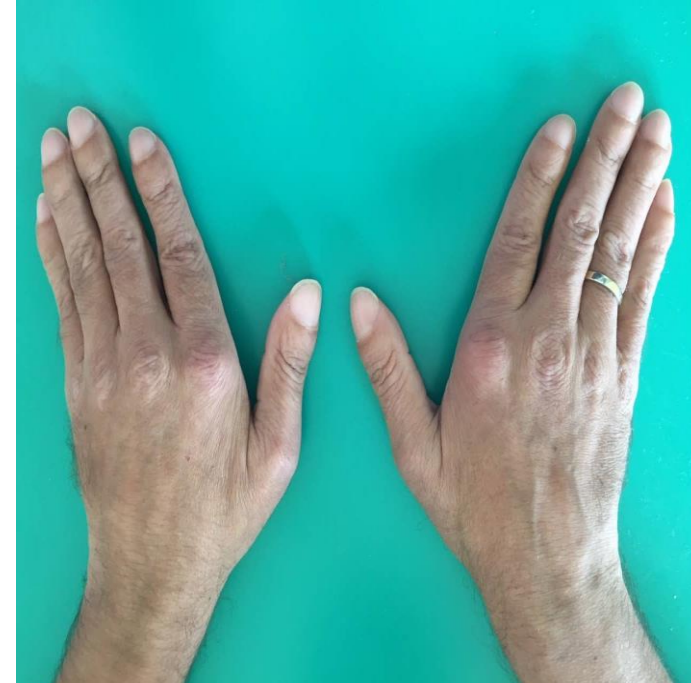
Ασθενής με Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο
Περίπτωση 1

Άνδρας 41 ετών

- **Υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού**
 - Από ηλικίας ~6 μηνών
 - Σχεδόν **καθημερινά**, απογευματινές ώρες με έντονη συνοδό **καταβολή**, διάχυτο ερυθυματώδες **εξάνθημα**, **μυαλγίες**, **αρθραλγίες**, ενίοτε **αρθρίτιδα**
 - **Πλήρης υποχώρηση σε 2-24 ώρες** με ή χωρίς αντιπυρετικά
 - Συνήθως μετά έκθεση στο **ψύχος**, **κόπωση**
- Λοιπό ΑΑ: **Πολλαπλή Σκλήρυνση** (2012), ΑΥ, Δυσλιπιδαιμία
- Οικογενειακό Ηx: χωρίς ανάλογες εκδηλώσεις

Φυσική Εξέταση

- Μυοσκελετικό: **πληκτροδακτυλία, ωλένια απόκλιση άκρων χειρών άμφω**, χωρίς ενεργό αρθρίτιδα
- Οφθαλμολογική εξέταση: **θόλωση στρώματος κερατοειδούς, σημεία παλιάς ραγοειδίτιδας**, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια σταδίου 2, ατροφία θηλής κροταφικά ΑΟ
- ΩΡΛ εξέταση : **νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα άμφω**
- Νευρολογική εξέταση : **σπαστική παραπάρεση, διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας, αταξία βάδισης, σπαστική κύστη**



Προηγούμενοι έλεγχοι

- RF (-), Anti-CCP (-), ANA (-)

Ημερομηνία παραλαβής δείγματος 12-2-2014

Ανάλυση Ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου NLPR3 (CAP5)

Βιολογικό υλικό Περιφερικό αίμα

Μεθοδολογία PCR και ανάλυση αλληλουχίας βάσεων (sequencing) για το εξόνιο 3 (όπου παρατηρείται

>97% των παθογενετικών βλαβών του γονιδίου)

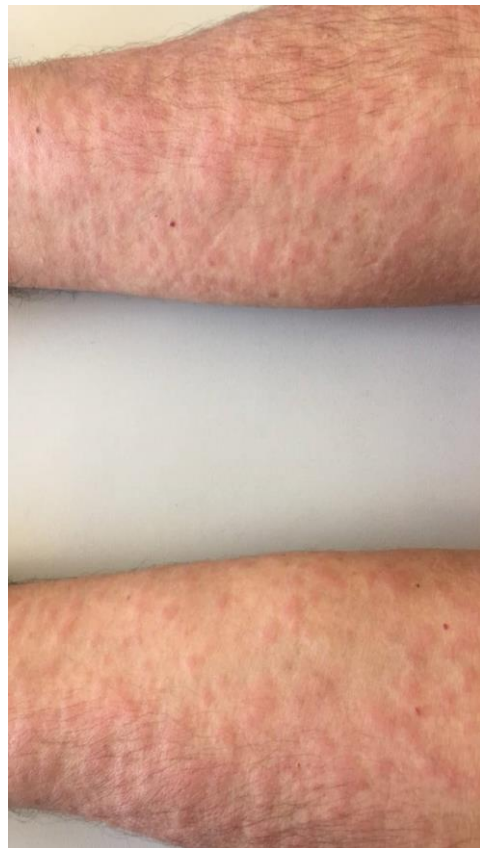
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο υπό εξέταση δείγμα ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΑΝ ΠΑΘΟΓΟΝΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ.

Με τη διάγνωση νόσου Still είχε λάβει

- **Γλυκοκορτικοειδή σε διάφορα σχήματα: βελτίωση, αλλά σ. Cushing**
- **Συμβατικά συνθετικά DMARDs: MTX, CsA, HCQ, CYC: χωρίς ανταπόκριση**

Πρόκληση με έκθεση στο ψύχος



Θεραπευτική δοκιμή: Anakinra

20ή ημέρα

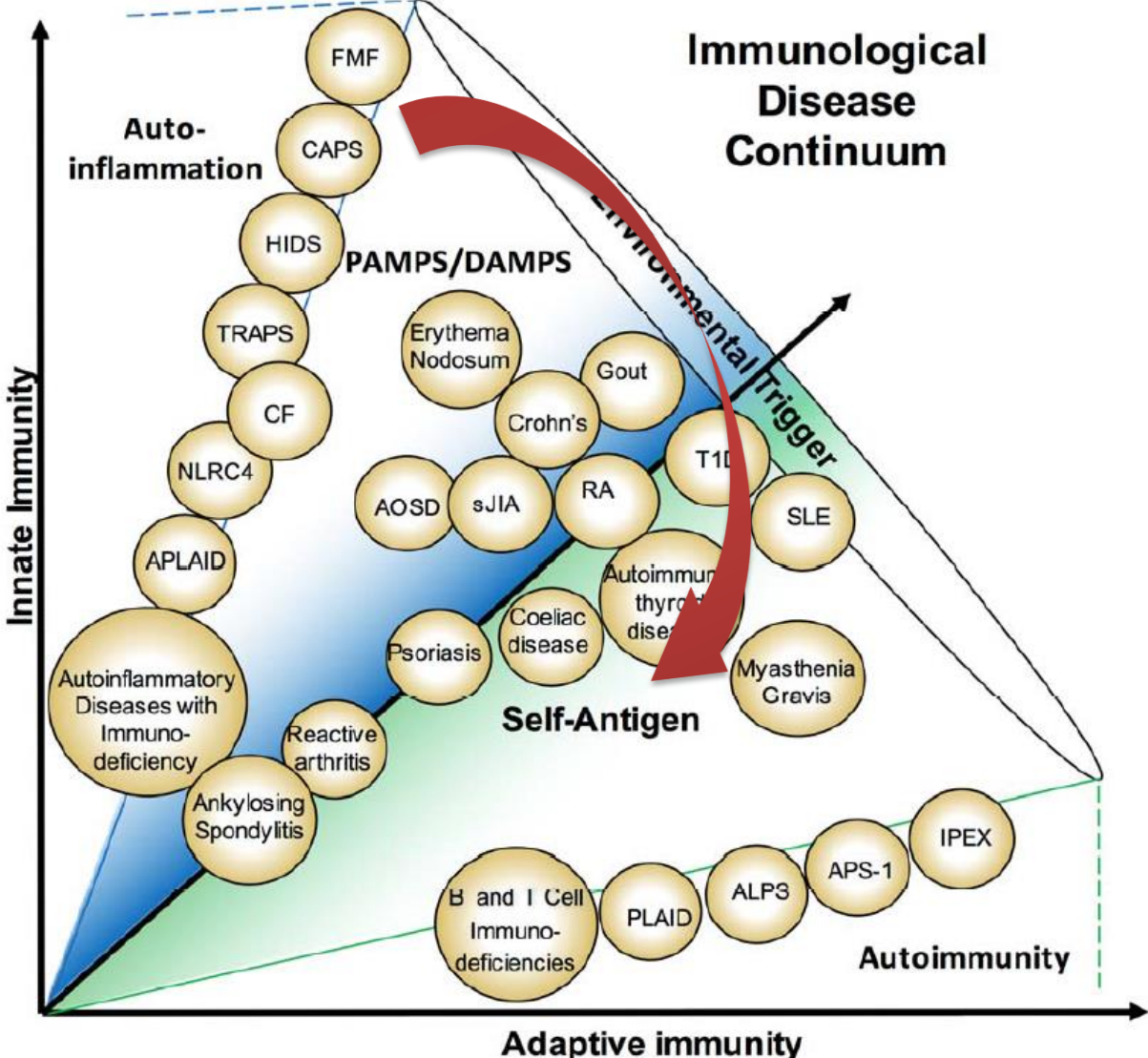


Αποτέλεσμα: Γενετική επιβεβαίωση CAPS

NLRP3 analysis of sample detected the **heterozygous c.910G>A transition** in the exon 3, which leads to the amino acid substitution **p.(Glu304Lys)**. According to the joint consensus recommendations of American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, this missense variant is classified as **“likely pathogenic”** on the basis on:

- 1. It has been previously reported as a disease-causing mutation in an Italian CINCA-NOMID patient (*Rheumatology*, 2007; 46: 473-478).
- 2. It has been registered and validated as a “pathogenic variant” of the *NLRP3* gene in the INFEVERS database.
- 3. It has been registered as a “pathogenic variant” of the *NLRP3* gene in the ClinVar database.
- 4. It has not been registered in the public databases 1000 Genomes Project, ExAC and gnomAD.
- 5. Bioinformatics analyses predicted a probably damaging (Polyphen) and deleterious (SIFT) behaviour for the variant.

CAPS & MS;;



Peckham D et al. J Pathol. 2017 Jan;241(2):123-139

Συμπέρασμα από την περίπτωση 1

- Η υποψία για το περιοδικό πυρετικό σύνδρομο τίθεται **κλινικά**
- Η ταυτοποίηση του επιμέρους συνδρόμου έχει **κλινική αφετηρία**
- **Ακολουθεί ο γενετικός έλεγχος που ερμηνεύεται βάσει του ατομικού και κληρονομικού ιστορικού**
- Η ανταπόκριση στη στοχευμένη θεραπεία (αντι-IL-1β) μπορεί να αποτελέσει **διαγνωστικό κριτήριο**

Κριτήρια ταξινόμησης κληρονομικών περιοδικών πυρετών

Table 2 New Eurofever/PRINTO classification criteria for hereditary recurrent fevers and their performance in the 281 patients with consensus

CAPS	FMF	TRAPS	MKD	
	CAPS	FMF	TRAPS	MKD
Συμβατός γονότυπος και	1 κλινική εκδήλωση	1 κλινική εκδήλωση	1 κλινική εκδήλωση	1 κλινική εκδήλωση
Μη συμβατός γονότυπος και	2 κλινικές εκδηλώσεις	2 κλινικές εκδηλώσεις	2 κλινικές εκδηλώσεις	-
Sensitivity: 1	Sensitivity: 0.94	Sensitivity: 0.95	Sensitivity: 0.98	
Specificity: 1	Specificity: 0.95	Specificity: 0.99	Specificity: 1	
Accuracy: 1	Accuracy: 0.98	Accuracy: 0.99	Accuracy: 1	

1997

Παλαιότερα κριτήρια FMF

1997

TEL HASHOMER CRITERIA
Major criteria
1. Recurrent febrile episodes accompanied by peritonitis, synovitis or pleuritis
2. Amyloidosis of the AA type without predisposing disease
3. Favorable response to continuous colchicine treatment.
Minor criteria
1. Recurrent febrile episodes
2. Erysipelas-like erythema
3. FMF in a first-degree relative
Definite diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria
Probable diagnosis: 1 major and 1 minor criteria

Giancane G et al. *Ann Rheum Dis.* 2015
Apr;74(4):635-41

LIVNEH CRITERIA (simplified version)
Major criteria
<i>Typical attacks of:</i>
1. Peritonitis (generalized)
2. Pleuritis or pericarditis (unilateral chest pain)
3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)
4. Fever alone
Incomplete abdominal attacks
Minor criteria
<i>1-2 Incomplete attacks involving 1 or more of the following sites:</i>
1. Chest
2. Joint
3. Exertional leg pain
4. Favorable response to colchicine
Diagnosis: 1 major criterion or 2 minor criteria
Typical attacks: recurrent (=3 of the same type), febrile (rectal temperature of 38°C or higher) and short (lasting between 12 hours and 3 days)
Incomplete attacks: painful and recurrent attacks that differ from typical attacks in one or two features, as follows: 1) the temperature is normal or lower than 38°C; 2) the attacks are longer or shorter than specified (but not shorter than 6 hours or longer than a week); 3) no signs of peritonitis are recorded during the abdominal attacks; 4) the abdominal attacks are localized; 5) the arthritis is in joints other than those specified

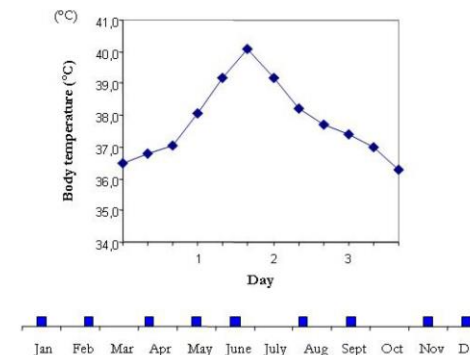
2009

TURKISH PEDIATRIC CRITERIA	
Criteria	Description
Fever	Axillary temperature of > 38°C, 6-72 hours of duration, ≥ 3 attacks
Abdominal pain	6-72 hours of duration, ≥ 3 attacks
Chest pain	6-72 hours of duration, ≥ 3 attacks
Arthritis	6-72 hours of duration, ≥ 3 attacks, oligoarthritis
Family history of FMF	
The presence of at least two out of five criteria: sensitivity (86.5%) and specificity (93.6%) for the diagnosis of FMF	

Περιοδικά πυρετικά σύνδρομα

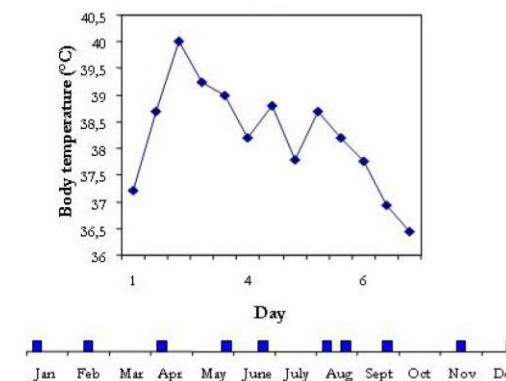
FMF

- Κοιλιακός/θωρακικός πόνος
- Αρθρίτιδα
- Εξάνθημα δίκην ερυσιπέλατος
- Ανταπόκριση στην κολχικίνη
- Υψηλή επίπτωση αμυλοείδωσης σε μη θεραπευόμενους



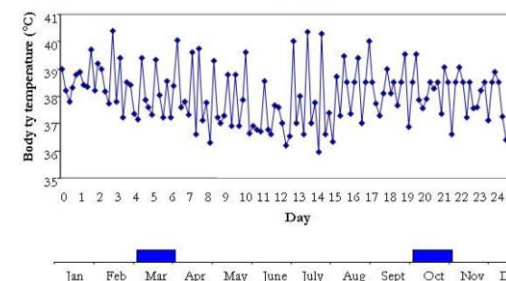
MKD/ HIDS

- Πρώιμη έναρξη (<12 μήνες)
- Κοιλιακός πόνος, έμετος, διάρροια, σπληνομεγαλία
- Αφθώδης στοματίτιδα
- Τραχηλική λεμφαδενίτιδα
- Καλή απόκριση στα στεροειδή
- Συχνή ύφεση στην ενήλικη ζωή
- Αμυλοείδωση: σπάνια



TRAPS

- Περικογχικό οίδημα
- Μυαλγίες
- Μεταναστευτικό εξάνθημα
- Νεφρική αμυλοείδωση: 15-25%





Κλινική εικόνα FMF

Εκδηλώσεις του FMF

Διάρκεια επεισοδίων

1–3 ημέρες

Τυπικά χαρακτηριστικά

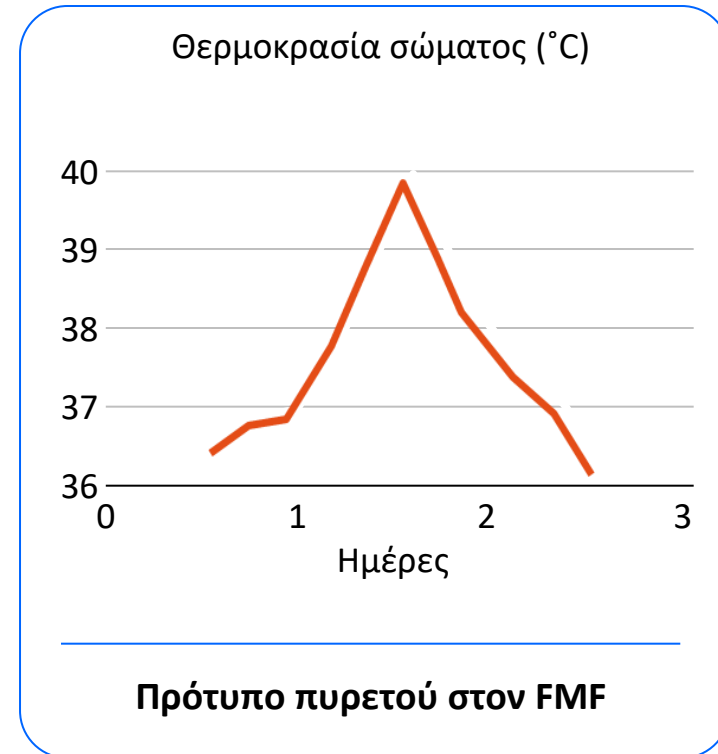
- Πυρετός
- Πλευρίτιδα
- Περιτονίτιδα
- Αρθρίτιδα/Αρθραλγία
- Ερυσιπελατοειδές ερύθημα

Εργαστηριακά ευρήματα

- Λευκοκυττάρωση
- ↑ ESR
- ↑ CRP, SAA

Επιπλοκές

AA αμυλοείδωση



Samuels J & Özen S. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:108-17

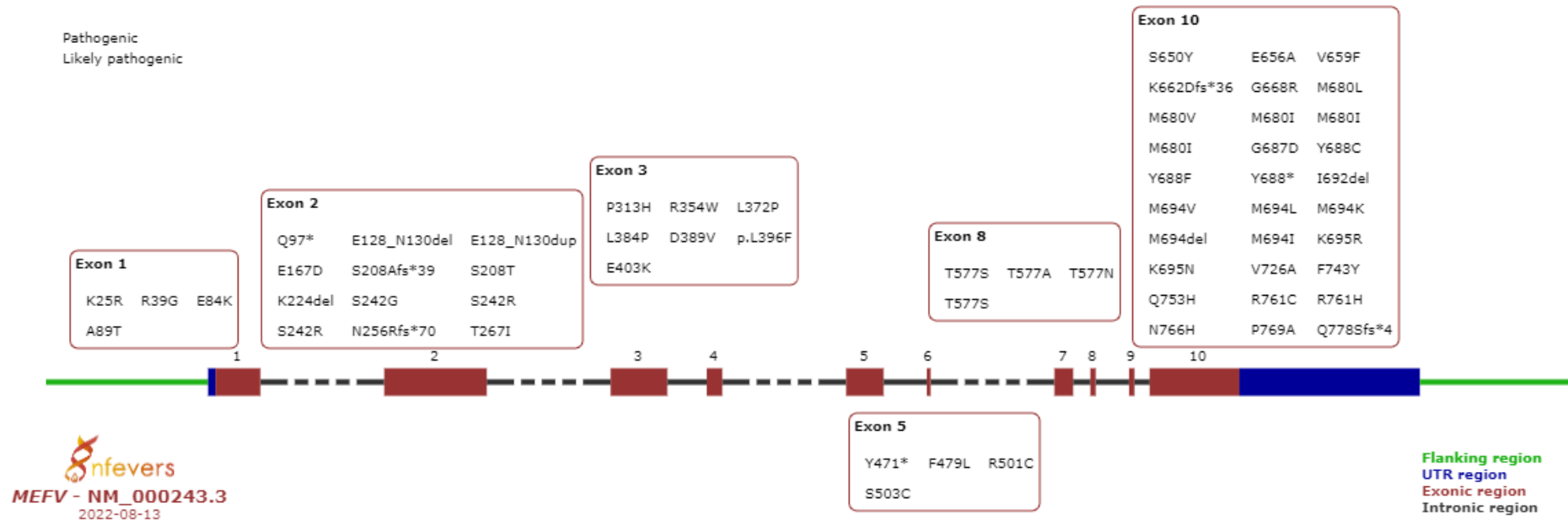
Samuels J et al. *Medicine*. 1998;77:268-97.

Simon A et al. *Familial autoinflammatory syndromes*. In: Firestein G, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:1863-82.

Κλινική εικόνα FMF



Παθογόνες και πιθανόν παθογόνες παραλλαγές του *MEFV* (N=62) Σύνολο παραλλαγών του *MEFV*: 394 (26/9/2023)

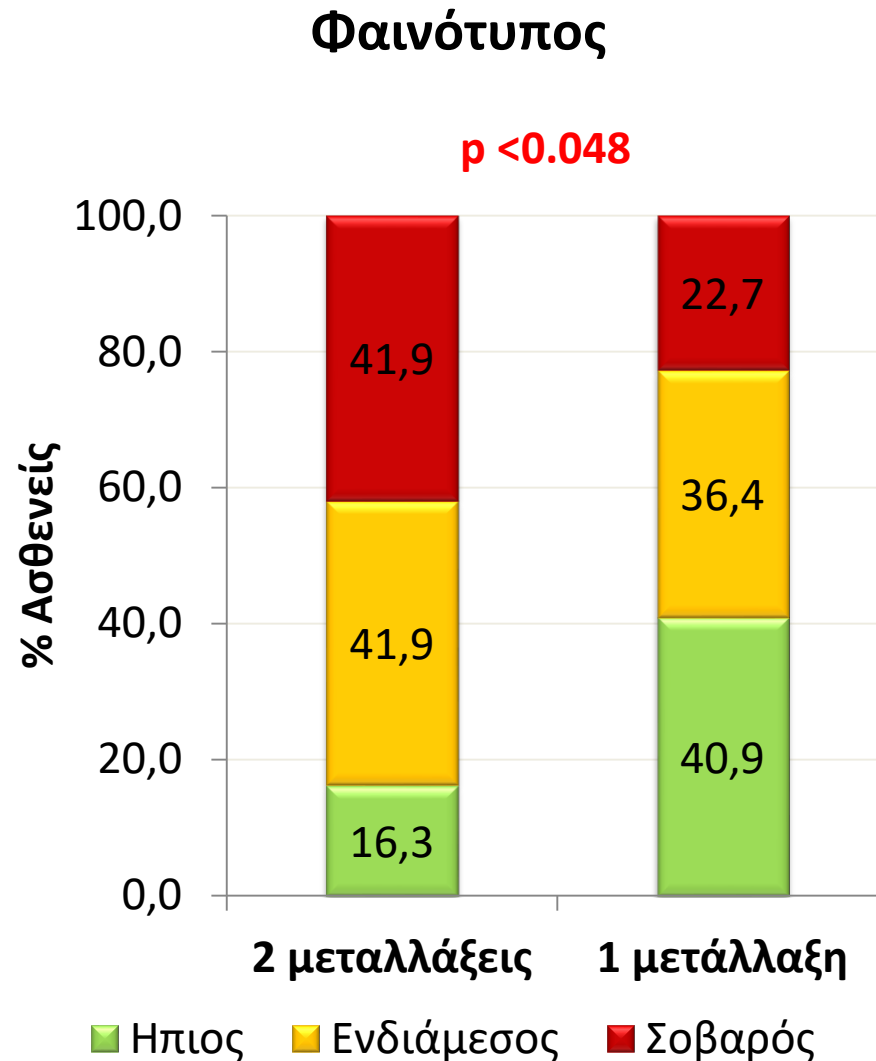


13/8/2022: Σύνολο παραλλαγών: **391**, Παθογόνες/πιθανόν παθογόνες: **61**

31/5/2019: Σύνολο παραλλαγών: **342**, Παθογόνες/πιθανόν παθογόνες: **55**

Γενετικό «φορτίο» και Φαινότυπος

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



Ασθενής με Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο
Περίπτωση 2

Άνδρας 78 ετών

- Παραπέμφθηκε από Νεφρολόγους για βελτιστοποίηση θεραπείας **ρευματοειδούς αρθρίτιδας από ηλικίας 40 ετών**
- Λοιπό ατομικό αναμνηστικό:
 - Νεφρωσικό σύνδρομο- εικαζόμενη αμυλοειδική νεφροπάθεια-ΧΝΑ (CCr ~25ml/min)
 - Στεφανιαία νόσος (PTCAx1), αυτόματη ενδοκρανιακή αιμορραγία, πιθανή TB πλευρίτιδα δεξιά (1987)
- ΦΑ: PRZ tb 5mg/D (πρακτικά συνεχώς από το 1977), υδροξυχλωροκίνη 400mg/D, εναλαπρίλη 1,25mg/D, νιτρογλυκερίνη tts, ερυθροποιητίνη, Fe, PPI
- Στο παρελθόν MTX: διακοπή λόγω βλεννογονικών βλαβών

Φυσική εξέταση

- Χωρίς ενεργό αρθρίτιδα ούτε παραμορφώσεις τύπου RA
- Ατροφία μεσόστεων μυών χεριών

Εργαστηριακά ευρήματα

- WBC 8950/μL (59%/24%)
- Ht 38,6%, Hb 12,2g/dL, MCV 98fL
- Plt 232000/μL
- **TKE 140mm/h, CRP 26,4mg/L**
- **Creat 2,09mg/dL, UrA 7,69mg/dL**
- Γενική ούρων: EB 1020, pH 6, Π 0-2, E 0-2, **Pro2+**
- Λεύκωμα ούρων 24ώρου: **6gr**

Εμβάθυνση στο ιστορικό

- Η αρθρίτιδα εμφανίζεται ως **παροξυσμική μονοαρθρίτιδα**
- Διάρκεια **1-3 ημερών ανά θέση**, ακολουθεί **πλήρης ύφεση**
- Στις σοβαρότερες κρίσεις εμφανίζει **πυρετό ως 38°C** και **κόπωση**
- Επεισόδια κόπωσης με πυρετό εμφανίζονται και ανεξάρτητα από την αρθρίτιδα, αλλά συνοδευόμενα από **ετερόπλευρο θωρακικό άλγος**
- Αναφέρει 1 επεισόδιο **περικαρδίτιδας** 15 έτη νωρίτερα
- Δεν αναφέρει παρόμοια συμπτώματα σε μέλη της οικογένειάς του

Τυπικός ρευματολογικός έλεγχος

- **A/α άκρων χειρών:** Εικόνα ΟΑ στις ΕΦΦ & ΑΦΦ των χειρών
- **A/α λεκάνης:** Χωρίς ιερολαγονίτιδα
- **RF (-), anti-CCP (-), ANA (-)**

- **Ετεροζυγώτης M694V του *MEFV***

Διάγνωση FMF στα 78;

- 80% των ασθενών εκδηλώνουν τη νόσο μέχρι την ηλικία των 10 ετών, και 90% μέχρι <20 ετών
- **2% των ασθενών την εκδηλώνουν μετά τα 40 έτη**

Table 1 Clinical features of patients

	Group 1 <i>n</i> = 41	Group 2 <i>n</i> = 82	<i>p</i>
Abdominal pain, <i>n</i> (%)	36 (87.8)	71(86.6)	0.850
Chest pain, <i>n</i> (%)	6(14.6)	24(29.3)	0.075
Fever, <i>n</i> (%)	26(63.4)	67(81.7)	0.026
Arthritis, <i>n</i> (%)	10(24.4)	29(35.4)	0.218
Arthralgia, <i>n</i> (%)	18(43.9)	39(47.6)	0.701
Myalgia, <i>n</i> (%)	1(2.4)	10(12.2)	0.098
Erysipelas-like erythema (ELE), <i>n</i> (%)	3(7.3)	5(6.1)	0.796
Amyloidosis, <i>n</i> (%)	1(2.4)	1(1.2)	0.614
+ Family history, <i>n</i> (%)	28(70.0)	50(62.5)	0.417

Γενετικό «φορτίο» και ηλικία εκδήλωσης

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

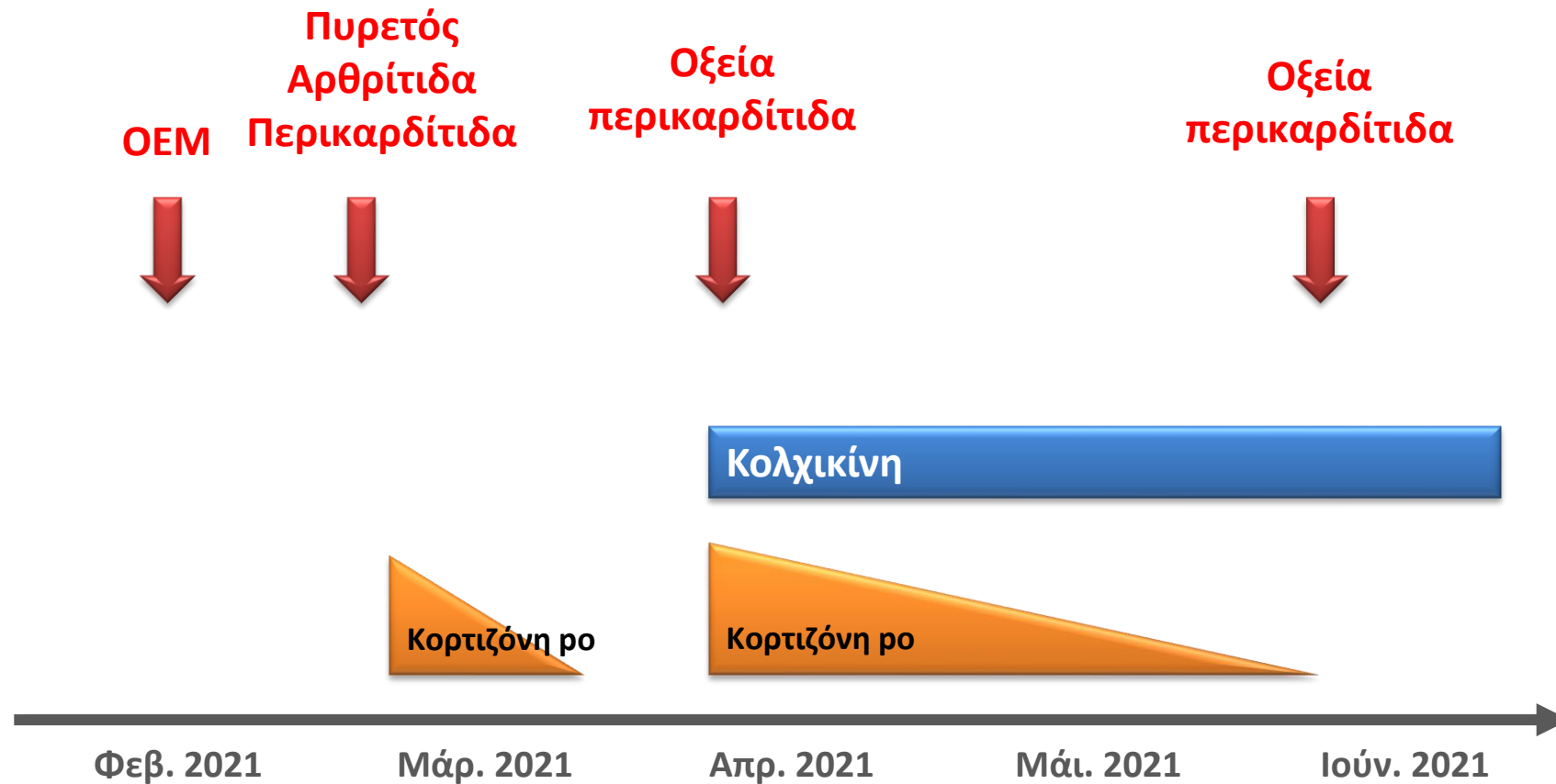
	Group 1 <i>n</i> =38	Group 2 <i>n</i> =73	<i>p</i>
Exon 10 Mutation			
M694V Homozygous, <i>n</i> (%)	2 (5.3)	19 (26.0)	0.008
M680I Homozygous, <i>n</i> (%)	1 (2.6)	6 (8.2)	0.250
V726A Homozygous, <i>n</i> (%)	1 (2.6)	1 (1.3)	0.635
M694V Heterozygous, <i>n</i> (%)	9 (23.6)	12 (16.4)	0.355
M680I Heterozygous, <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
Exon 2 Mutation			
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 Heterozygous, <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)	

Ασθενής με Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο
Περίπτωση 3

Άνδρας 60 ετών

- **2/2021: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου**
- **3/2021: Πυρετός** ~38-39°C, **αρθρίτιδα** άκρων χειρών, **περικαρδίτιδα** → Βελτίωση με κορτιζόνη po → Διακοπή κορτιζόνης
- **4/2021: Οξεία περικαρδίτιδα** → ύφεση με κορτιζόνη, προσθήκη κολχικίνης
- **6/2021: Οξεία περικαρδίτιδα** λίγες ημέρες μετά τη διακοπή της κορτιζόνης και παρά τη λήψη κολχικίνης

Άνδρας 60 ετών



Εργαστηριακός έλεγχος στην οξεία φάση

- ↑ ΤΚΕ, ↑ CRP
- ↑C3, ↑C4
- RF (-), ANA 1/160fsp, anti-ENA, -dsDNA, -CCP: αρνητικά
- Ετεροζυγωτική μετάλλαξη στη θέση 695 (**K695R/O**) του εξονίου 10 του γονιδίου MEFV: **Πιθανώς παθογόνος** (INFEVERS)
- **FMF;;**
- **Anakinra: Πλήρης ύφεση**

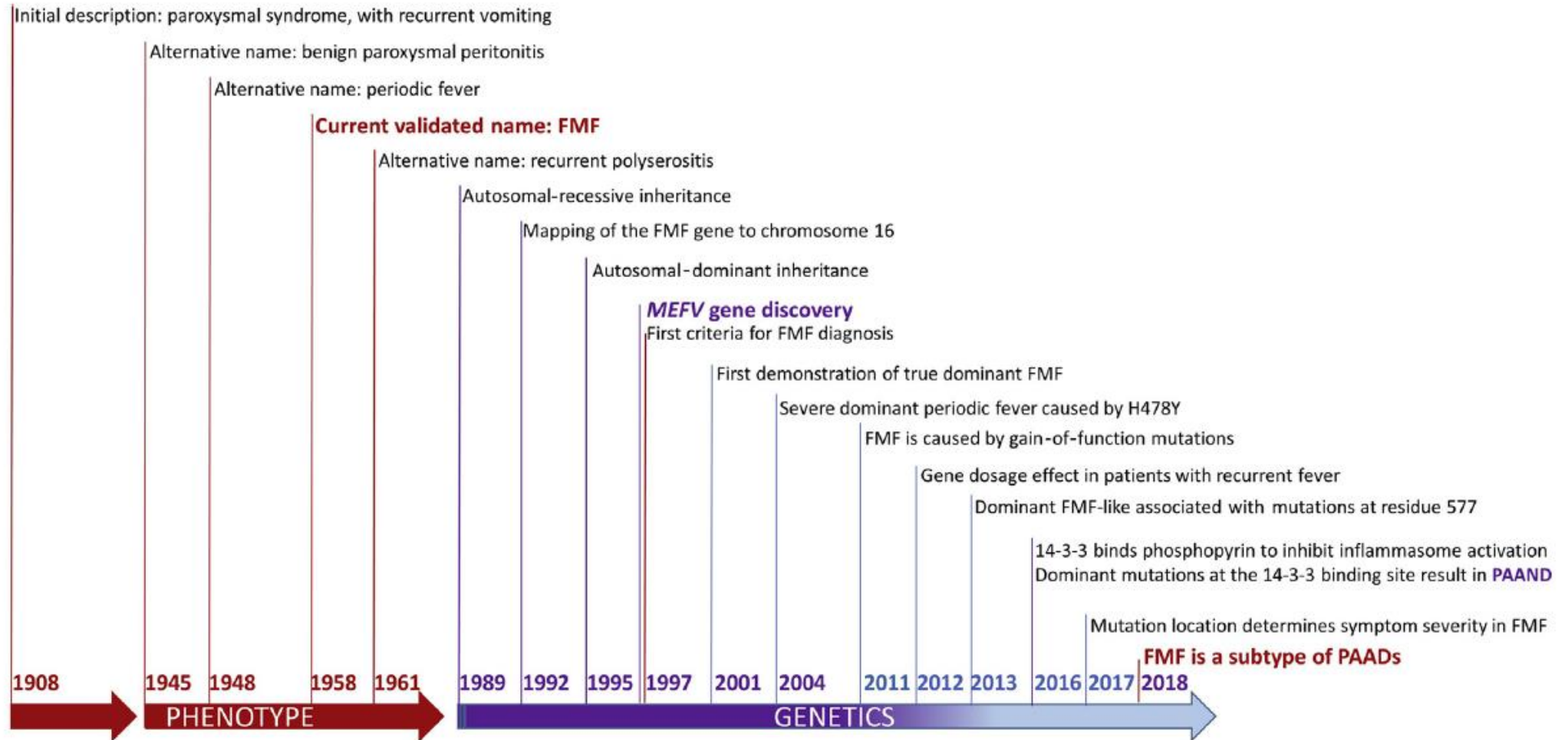
Ασθενής με Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο

Περίπτωση 4

24χρονος με υποτροπιάζουσα πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή από ~1 έτους

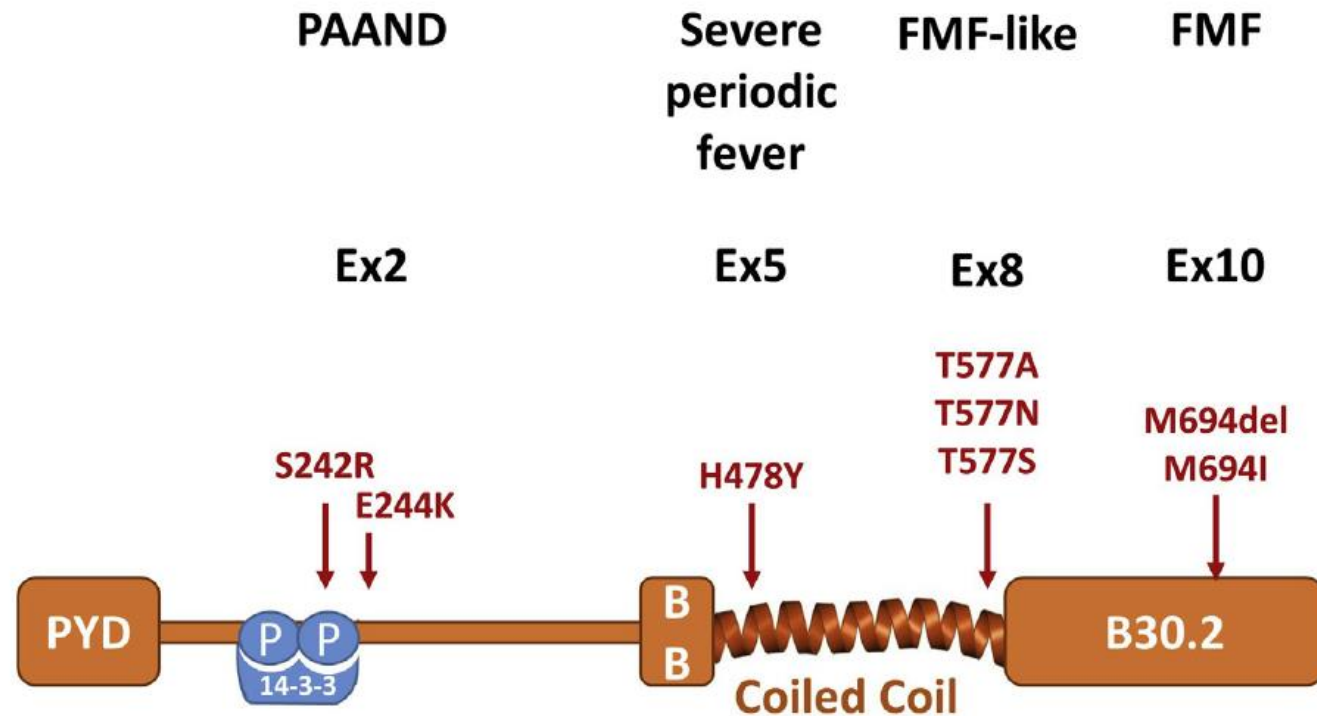
- Εξάρτηση από κορτιζόνη
- Χωρίς κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις CTD
- Ανθεκτικότητα στην κολχικίνη
- Πολλαπλοί ετεροζυγωτικοί πολυμορφισμοί **pD102D**, **pG138G** , **pA165A** και ετεροζυγωτικός πολυμορφισμός **R202Q/0** στο εξόνιο 2 του γονιδίου MEFV (Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός). Επίσης στο εξόνιο 2 παρατηρήθηκε η μεταβολή **R162K/0** (άγνωστης σημασίας)
- **FMF;;**
- **Anakinra: Ύφεση**

Εξέλιξη της έννοιας του FMF



Το φάσμα των μεταβολών του *MEFV*

Pyrin-associated autoinflammatory disease (PAAD)



Συμπεράσματα από τις περιπτώσεις 2-4

- Ασθενείς με αυτοφλεγμονώδεις φαινοτύπους, ακόμη και τυπικό FMF, **δεν είναι υπερβολικά σπάνιοι**
- Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων, διότι ενδέχεται να έχουν παρερμηνευθεί επί έτη και **η διάγνωση να έχει διαφύγει**
- **Δεν είναι όλες οι περιπτώσεις 100% τυπικές**
- Ο **γενετικός έλεγχος** μπορεί να συνηγορήσει **υπέρ της διάγνωσης του FMF** ή ενός **FMF-like φαινοτύπου** στον οποίο η μεταβολή στο *MEFV* μπορεί να **τροποποιεί τις αντιδράσεις του ανοσοποιητικού επί το «αυτοφλεγμονώδες»**



ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Boundaries between familial Mediterranean fever and juvenile spondyloarthritis: Analysis of three French retrospective cohorts

Bilade Cherqaoui^{a,b,*,†}, Linda Rossi-Semerano^{a,b}, Sophie Geogin-Lavialle^{b,c}, Perrine Dusser^d, Caroline Galeotti^{a,b}, Maryam Piram^{a,b}, Véronique Hentgen^{b,e}, Isabelle Toutou^{b,f}, Isabelle Koné-Paut^{a,b}



PLOS ONE

July 15, 2015

RESEARCH ARTICLE

Association between *MEFV* Mutations M694V and M680I and Behçet's Disease: A Meta-Analysis

Ziyan Wu^{*,†}, Shulan Zhang^{*,†}, Jing Li^{*,†}, Si Chen, Ping Li, Fei Sun, Xiaoting Wen, Wenjie Zheng, Fengchun Zhang, Yongzhe Li^{*,†}

Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever

D Cattan, C Notarnicola, N Molinari, I Toutou

Lancet. 2000 Jan 29;355(9201):378-9

PLOS GENETICS

April 4, 2019

RESEARCH ARTICLE

Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis

ACTA PÆDIATRICA
 NURTURING THE CHILD

Acta Paediatrica ISSN 0803-5253

REGULAR ARTICLE

Prevalence of *MEFV* gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch–Schönlein purpura

Cengiz Bayram¹, Gülşay Demircin (gulaydemircin@hotmail.com)², Özlem Erdoğan¹, Mehmet Bülbül¹, Aysun Çaltık¹, Sare G Akyüz¹

1. Department of Pediatric Nephrology, Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Ankara, Turkey

2. Department of Pediatric Nephrology, Medical School, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

Acta Paediatr. 2011 May;100(5):745-9

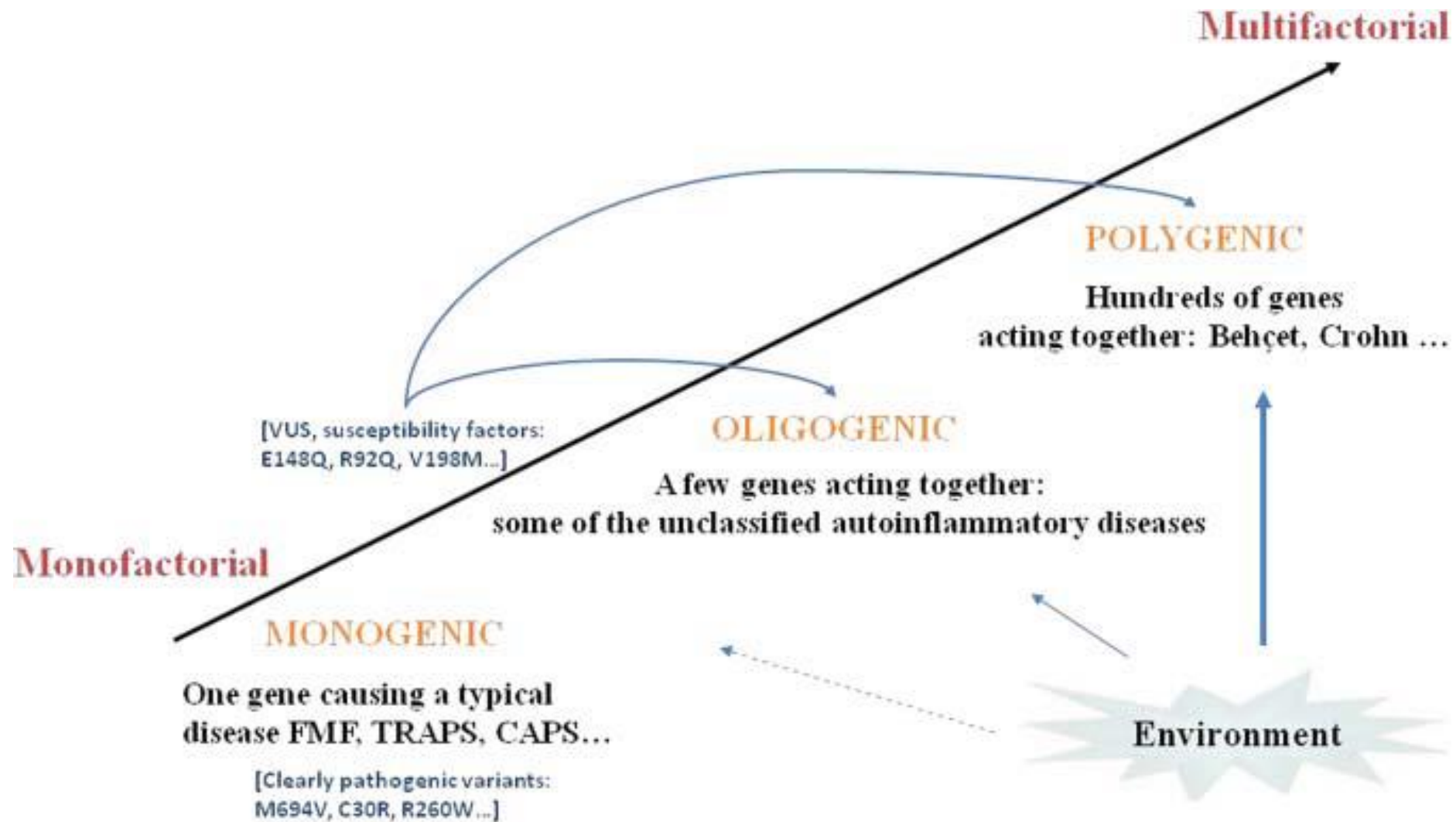
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-4070>

MEFV Mutations in IBD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Vasileios P. Papadopoulos^{1,2}, Christina Antoniadou¹, Konstantinos Ritis¹, Panagiotis Skendros¹

J Gastrointest Liver Dis. 2022;31:85-97



Αταξινόμητη αυτοφλεγμονή



How to pronounce

unclassifiable

adjective
Definition: not possible to classify
Example:
Synonyms:

Αναφορές ασθενών με περιοδικό πυρετό και πλεονάζουσες μεταλλάξεις

MEFV

TNFRSF1A

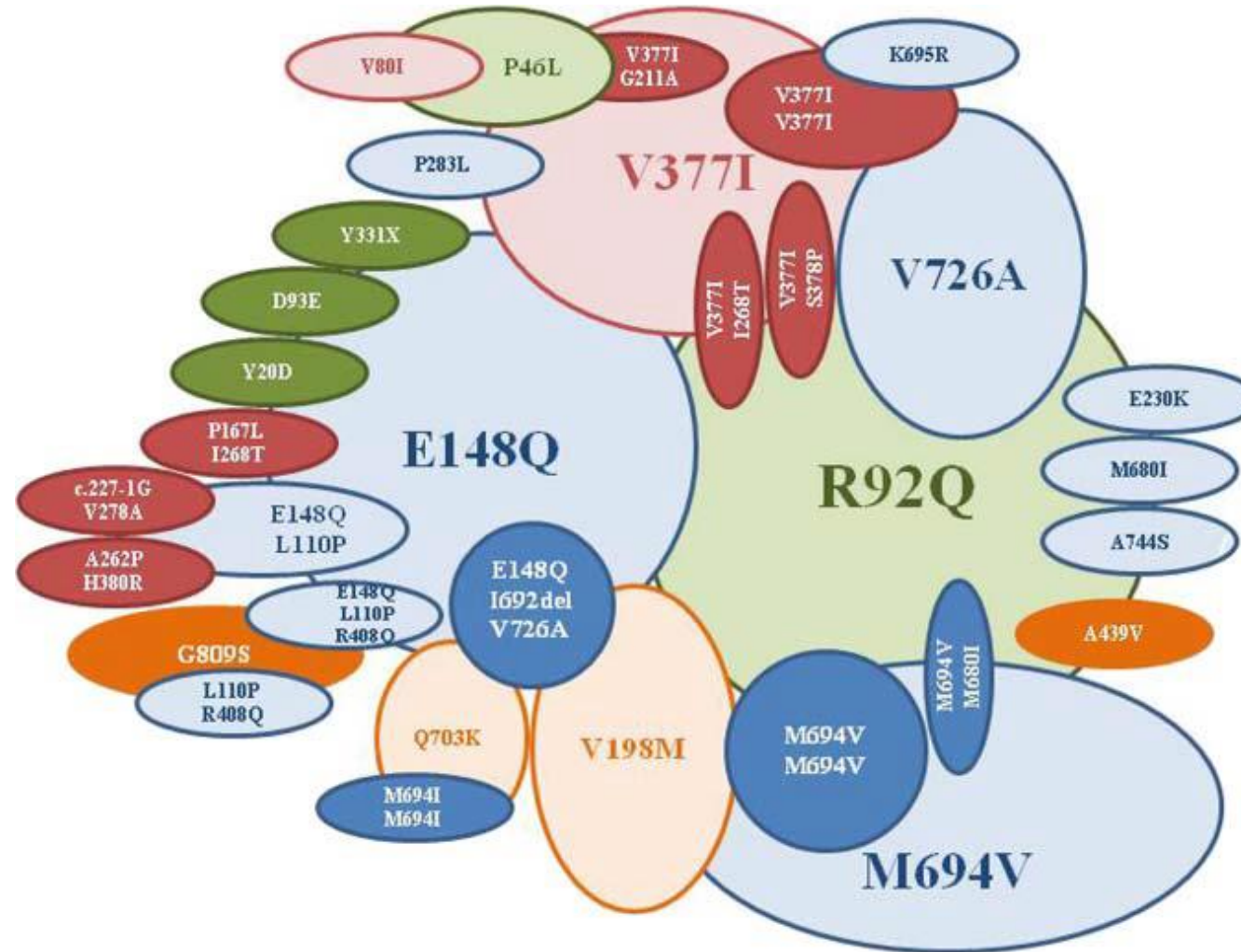
MVK

NLP3

Σκούρο:

γενετική

επιβεβαίωση



Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology

Stephanie R. Harrison,¹ Dennis McGonagle,¹ Sharmin Nizam,² Stephen Jarrett,² Jeroen van der Hilst,^{3,4} Michael F. McDermott,¹ and Sinisa Savic^{1,5}

Θεραπεία του FMF

Recommendation

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

Seza Ozen,¹ Erkan Demirkaya,² Burak Erer,³ Avi Livneh,⁴ Eldad Ben-Chetrit,⁵ Gabriella Giancane,⁶ Huri Ozdogan,⁷ Illana Abu,⁸ Marco Gattorno,⁹ Philip N Hawkins,¹⁰ Sezin Yuce,¹¹ Tilmann Kallinich,¹² Yelda Bilginer,¹³ Daniel Kastner,¹⁴ Loreto Carmona¹⁵

Ozen S et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644-651

Στόχος της θεραπείας του FMF

Επιτυχία

- 1. Έλλειψη κρίσεων
- 2. Ομαλοποίηση δεικτών φλεγμονής στα μεσοδιαστήματα

Ανάγκη κλιμάκωσης

- **≥1 κρίση μηνιαίως για διάστημα 3 μηνών**

Ή

- **Επίμονα αυξημένη CRP ή SAA (≥10mg/L)**

Βελτιστοποίηση θεραπείας για βελτίωση ποιότητας ζωής και πρόληψη αμυλοείδωσης



Παράγοντες κινδύνου για αμυλοείδωση

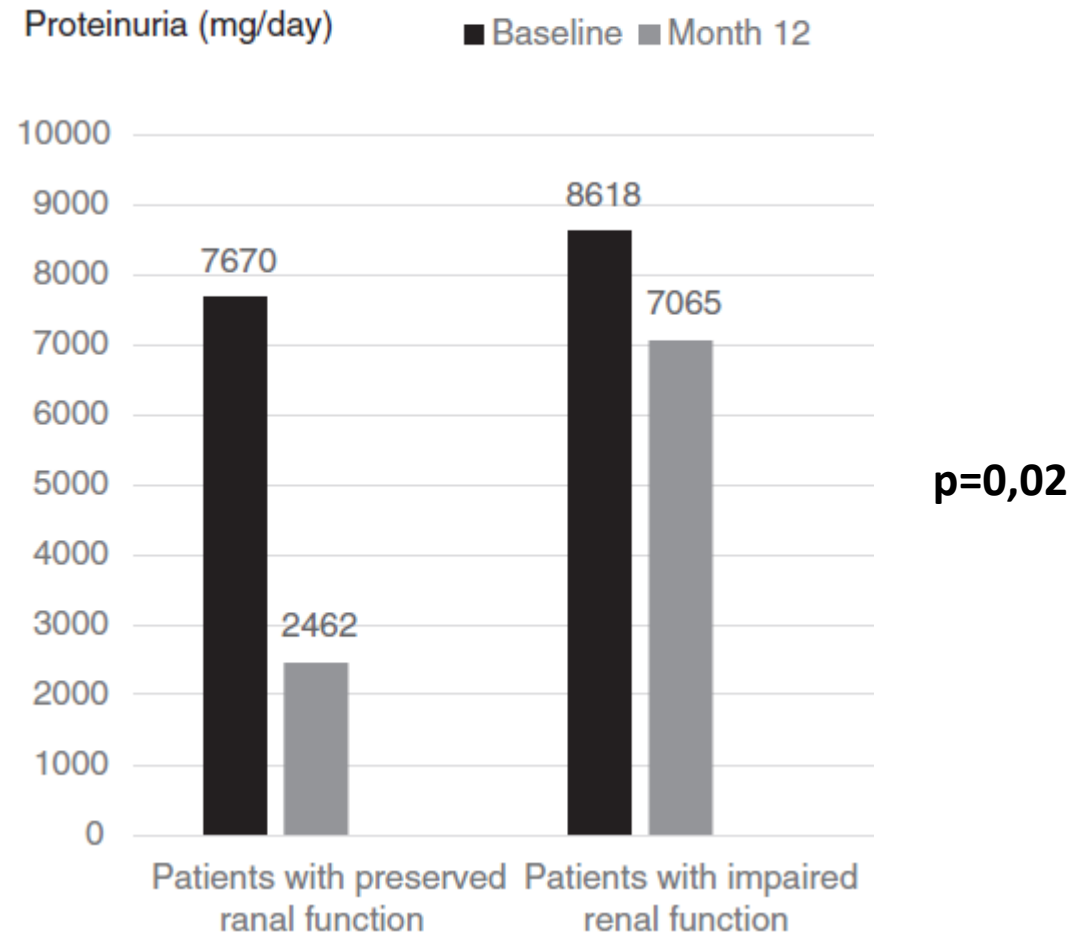
- Ομοζυγωτία M694V
- Χώρα καταγωγής
- Οικογενειακό Ηx αμυλοείδωσης

Θεραπεία του FMF

Σε αμυλοείδωση η θεραπεία πρέπει να εντατικοποιείται με τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία κολχικίνης και προσθήκη βιολογικού, αν χρειαστεί

Η νεφρική
δυσλειτουργία αυξάνει
τον κίνδυνο δυσανεξίας
στην κολχικίνη!

Η αντι-IL-1 βελτιώνει τη λευκωματουρία, ιδίως σε ασθενείς χωρίς σημαντική νεφρική έκπτωση (CCr \geq 60 vs <60ml/min)



Συμπεράσματα

- Οι μηχανισμοί της **έμφυτης ανοσίας** είναι **πανταχού παρόντες**, πολύπλοκοι και πιθανόν η σημασία τους είχε υποεκτιμηθεί στην κλασική ανοσολογία
- Τα μονογονιδιακά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα ήταν η αφορμή για να αρχίσει να φωτίζεται αυτή η πτυχή του ανοσοποιητικού
- **Αυτοφλεγμονώδες νόσημα θα πρέπει να υποπτευόμαστε** σε ασθενείς με **συστηματική φλεγμονή**, ιδίως όταν υπάρχει:
 - Συμμετοχή **δέρματος, αρθρώσεων, ορογόνων** υμένων
 - **Ουδετεροφιλία, αύξηση CRP**
 - **Στερεοτυπική** επανάληψη του φλεγμονώδους προτύπου που μπορεί να είναι **χαρακτηριστικό** για τον ασθενή
 - **Αποκλεισμό** λοιμωδών, νεοπλασματικών αιτίων και αυτοανοσίας
- Η **αναγνώριση** του επιμέρους αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου γίνεται σε **κλινική** βάση
 - Ανάλογα **παραγγέλλεται** και **ερμηνεύεται** ο γενετικός έλεγχος
- Επί κλινικής υποψίας μεσολαβούμενου από την IL-1β αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου **θεραπευτική δοκιμή** με **κολχικίνη** ή (σε περιβάλλον με εμπειρία) **anakinra**
- **Keep an open mind!**



Ευχαριστώ