

«Ασθενής με υποτροπιάζοντα επεισόδια
πυρετού και αρθραλγίες»

Βενετσανοπούλου Αλίκη
Ρευματολόγος
Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια
Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

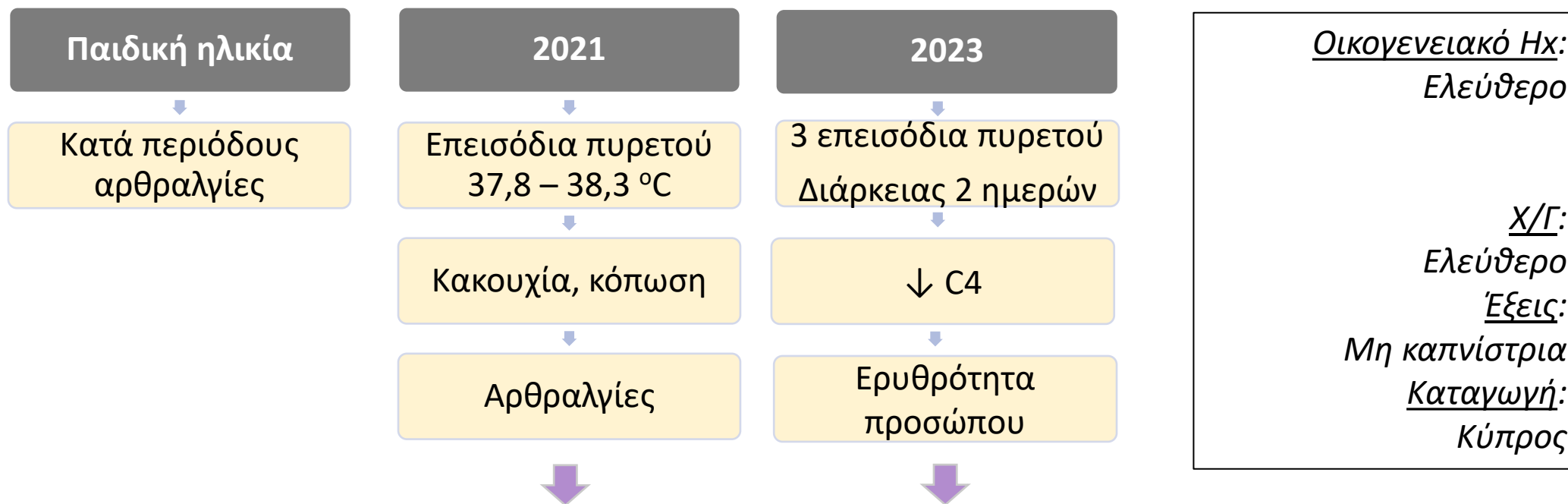
Ιωάννινα, Οκτώβριος 2024

Δήλωση συμφερόντων

Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες NOVARTIS, LILLY

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 28 Ετών...



Διάγνωση: «Αρχόμενος» **Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος**

Έναρξη αγωγής:

- Υδροξυχλωροκίνη 400mg ημερησίως χωρίς βελτίωση

Παρουσίαση περιστατικού: Πορεία νόσου



- 3 επεισόδια πυρετού με αρθραλγίες
- Ακαθόριστα χρονικά διαστήματα
- Διάρκεια 1-2 24ώρα
- Εργαστηριακός έλεγχος χωρίς ευρήματα

Αγωγή: Αντιφλεγμονώδη ή παρακεταμόλη



Υποτροπιάζοντα πυρετό & αναφερόμενες αρθραλγίες

Διαγνωστικό – Θεραπευτικό ερώτημα

- *Αιτία πυρετού;*
- Ποιες **διαγνωστικές εξετάσεις** πρέπει να κάνουμε για να βάλουμε τη διάγνωση;

Υποτροπιάζων πυρετός

- **Μοτίβο πυρετού** όπου ένα άτομο βιώνει **πολλαπλά επεισόδια αυξημένης θερμοκρασίας** σώματος που χωρίζονται από **περιόδους κανονικής θερμοκρασίας**
 - ✓ **Ξαφνική έναρξη**
 - ✓ Συνοδεύονται από **ρίγη, εφίδρωση, κόπωση και πόνους στο σώμα**
 - ✓ Η **συχνότητα** και η **διάρκεια** ποικίλει **ανάλογα με την υποκείμενη αιτία**
 - ✓ **Ήπια, μέτρια ή και σοβαρή αύξηση της θερμοκρασίας**
 - ✓ Η **σοβαρότητα και η διάρκεια των επεισοδίων** πυρετού μπορεί να **κυμαίνεται** μεταξύ ατόμων και ακόμη και στο ίδιο το άτομο με την πάροδο του χρόνου

Revest M, et al. *Med Mal Infect.* 2014;44(6):251-60.

Kallinich T, et al. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):285-96.

Horowitz HW. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):197-9.

Διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με Υποτροπιάζων πυρετό

- Ποια είναι η πιο πιθανή διάγνωση;

1. Λοίμωξη
2. Κακοήθεια
3. Αυτοάνοσο νόσημα
4. Περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα

- Ανεπτυγμένες χώρες: συνήθως νεοπλασματικά ή ρευματολογικά αίτια
- Αναπτυσσόμενες χώρες: συνήθως λοιμώδη αίτια

Revest M, et al. Med Mal Infect. 2014;44(6):251-60.

Kallinich T, et al. Allergy. 2013 Mar;68(3):285-96.

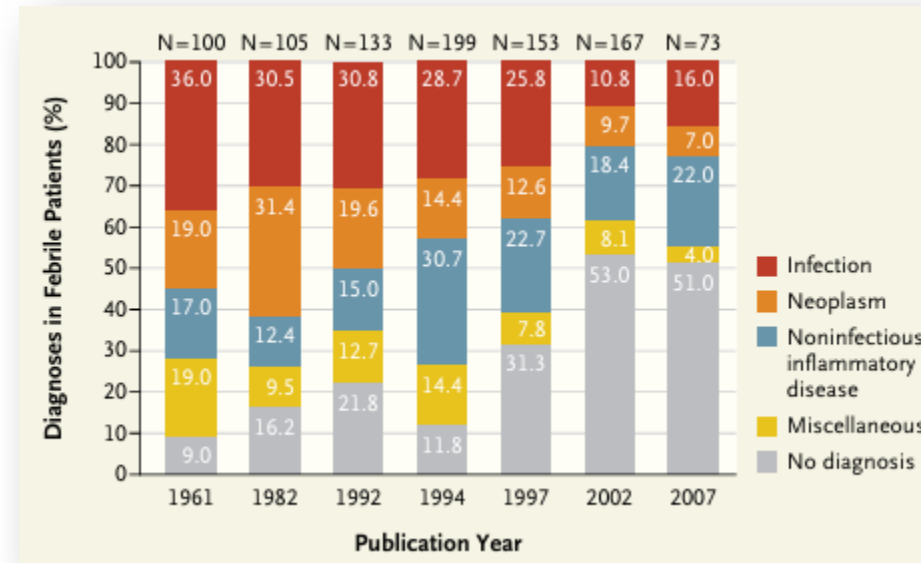
Horowitz HW. N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):197-9.

Διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με Υποτροπιάζων πυρετό

- Ποια είναι η πιο πιθανή διάγνωση;

1. Λοίμωξη
2. Κακοήθεια
3. Αυτοάνοσο νόσημα
4. Περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα

- Παρά τον κλινικό, εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο **7-50% των περιστατικών μπορεί να παραμείνει χωρίς διάγνωση**



Revest M, et al. *Med Mal Infect.* 2014;44(6):251-60.

Kallinich T, et al. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):285-96.

Horowitz HW. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):197-9.

Προβλήματα στην κλινική προσέγγιση ασθενούς με υποτροπιάζων πυρετό & αρθραλγίες

1. Εκτίμηση κατά τη διάρκεια μιας περιόδου εκτός επεισοδίου
2. Μακρύ ιστορικό
3. Πολλές προηγούμενες διαγνωστικές & θεραπευτικές προσεγγίσεις
→ Χωρίς οριστική εξήγηση των συμπτωμάτων

Revest M, et al. Med Mal Infect. 2014;44(6):251-60.

Kallinich T, et al. Allergy. 2013 Mar;68(3):285-96.

Horowitz HW. N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):197-9.

Αναγνώριση προτύπων σε υποτροπιάζων πυρετό αγνώστου αιτιολογίας

1. Ποια είναι η **διάρκεια** των επεισοδίων πυρετού;
2. Ποια **άλλα συμπτώματα** σχετίζονται με τα επεισόδια πυρετού;
3. Σε ποια **ηλικία** εμφανίστηκαν για πρώτη φορά τα συμπτώματα;
4. Ποιο είναι το **χρονικό διάστημα μεταξύ των επεισοδίων**;
5. Τι μπορεί να **προκαλέσει ή να ανακουφίσει** ένα επεισόδιο πυρετού;
6. Ποιες **θεραπείες** έχουν χρησιμοποιηθεί και ποια ήταν η απάντηση;
7. Υπάρχει **οικογενειακό ιστορικό; Καταγωγή;**

Revest M, et al. *Med Mal Infect.* 2014;44(6):251-60.

Kallinich T, et al. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):285-96.

Horowitz HW. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):197-9.

Διερεύνηση φλεγμονώδους αρθρίτιδας

Οικογενειακό ιστορικό

- ✓ Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα
- ✓ Ψωριασική Αρθρίτιδα
- ✓ Εντεροπαθητικές αρθρίτιδες
- ✓ ΣΕΛ
- ✓ Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Φύλο

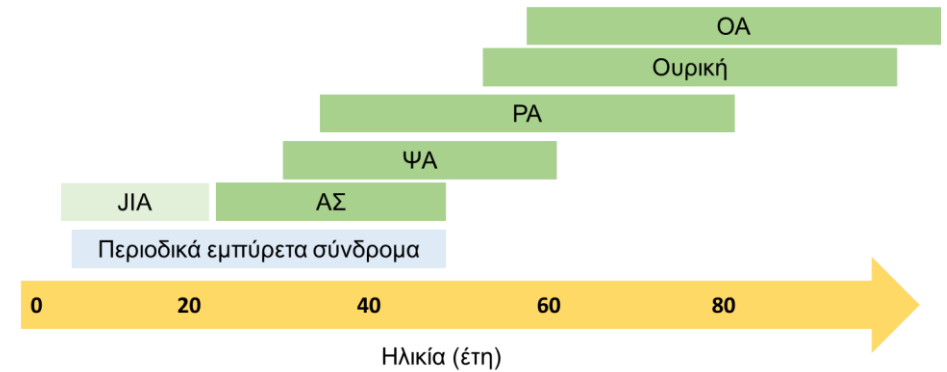


ΡΑ
ΣΕΛ
σ.Sj



ΑΣ
Ουρική

Ηλικία



Διερεύνηση φλεγμονώδους αρθρίτιδας

Τρόπος εισβολής

Οξεία (ώρες-ημέρες)

- ✓ Ουρική αρθρίτιδα
- ✓ Σηπτική αρθρίτιδα
- ✓ Αντιδραστική αρθρίτιδα
- ✓ Περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα

Υποξεία/Χρόνια (> 6 εβδ)

- ✓ Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ✓ Σπονδυλαρθρίτιδες
- ✓ Συστηματικά αυτοάνοσα

Χρονική αλληλουχία

Υποτροπιάζουσα

- ✓ Ουρική αρθρίτιδα
- ✓ Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Αθροιστική

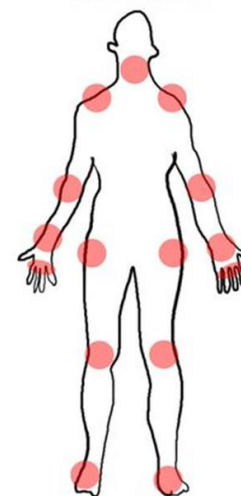
- ✓ Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ✓ Ψωριασική αρθρίτιδα
- ✓ Συστηματικά αυτοάνοσα

Μεταναστευτική

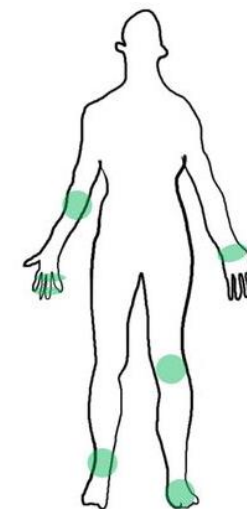
- ✓ Γονοκοκκική αρθρίτιδα
- ✓ Ρευματικός πυρετός

Αριθμός αρθρώσεων & Κατανομή προσβολής

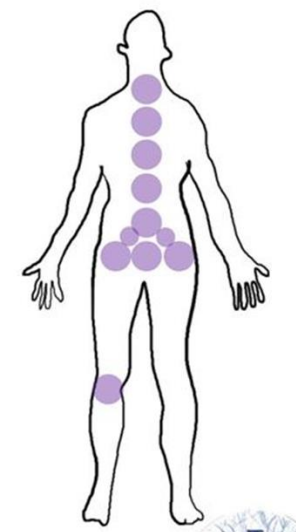
Συμμετρική



Ασύμμετρη



Αξονική



Φλεγμονώδης αρθρίτιδα & πυρετός

Ρευματικά νοσήματα

- ✓ Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες
- ✓ Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ✓ Σπονδυλοαρθρίτιδες
 - Αντιδραστική
 - Ψωριασική - Εντεροπαθητική
- ✓ Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα
 - ΣΕΛ
 - Σκληροδερμία
 - Συστηματικές αγγειίτιδες
 - Φλεγμονώδεις μυοσίτιδες
 - *N. Still*
 - Νόσος Αδαμαντιάδη-*Behcet*
 - Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα
 - Σαρκοείδωση

Μη ρευματικά νοσήματα

- ✓ Λοιμώξεις
 - N. Lyme
 - HBV
 - ParvoB19
 - Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- ✓ Νεοπλάσματα

Περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα

- ✓ **Familial mediterranean fever, FMF**
- ✓ **TNF Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS**
- ✓ **Hyper-IgD syndrome, HIDS ή (MKD)**
- ✓ **Cryopyrin Associated Periodic Syndromes, CAPS**

Διερεύνηση περιστατικού: Γυναίκα 28 ετών με υποτροπιάζων πυρετό



- Επεισόδια πυρετού έως 38,3°C
 - ✓ Ακοθόριστα χρονικά διαστήματα
 - ✓ Διάρκεια 1-2 24ώρα
- Αρθραλγίες & ήπιο οίδημα στις ΕΦΦ και γόνατα
- Θωρακικό άλγος στα επεισόδια ?

2023 : Ενδελεχή έλεγχο για λοιμώξεις – νεοπλασία - αυτοάνοσα

- US καρδιάς κφ
- CTs θώρακος – ΑΚ κοιλίας κφ
- Mantoux (-), Ηπατίτιδες (-), Epstein-Barr virus (-), cytomegalovirus (-)
- abs Borrelia burgdorferi (-)
- ANA (-), C3 κφ, **C4 14** (16-38mg/dl), RF(-), ENA (-), CCP (-), ANCA (-), dsDNA (-)

Φυσική εξέταση : χωρίς ευρήματα
Αδρός εργαστηριακός έλεγχος & ανοσολογικός αρνητικός
Ro θώρακος κφ, US ΑΚ κοιλίας , US καρδιάς

**Ζητήθηκε επανεκτίμηση επί
επεισοδίου**

Επανεκτίμηση: Γυναίκα 28 ετών με υποτροπιάζων πυρετό

5ο 2024: Νέο επεισόδιο με πυρετό μέχρι 38,1°C για 1 ½ ημέρα

Φυσική εξέταση:

- Αρθρίτιδα ΔΕ ΕΦΦ 2^η, ΔΕ γονάτου
- Εξάνθημα κάτω άκρου τύπου ερυσίπελα

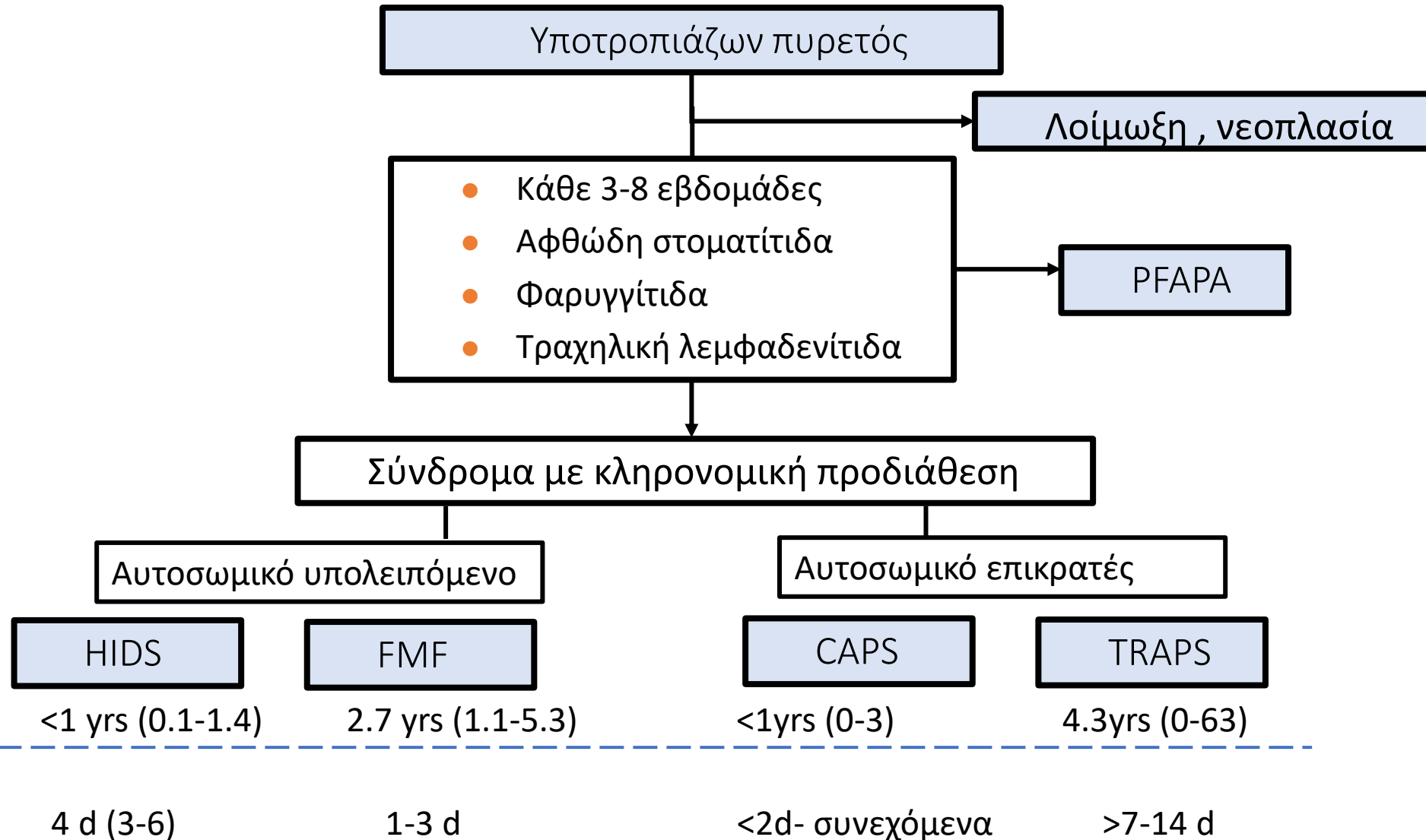


Εργαστηριακός έλεγχος:

- **A Αμυλοειδές ορού: SSA 41,3** (<6,4 mg/L)
- **CRP 9** (<6mg/L)

➡ Έναρξη αγωγής με Κολχικίνη

Διερεύνηση περιστατικού με υποτροπιάζων πυρετό



Διερεύνηση περιστατικού με υποτροπιάζων πυρετό

HIDS

Hyper-IgD syndrome
ή
Mevalonate kinase deficiency

FMF

Familial
Mediterranean
fever

CAPS

1. **FCAS**->Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
2. **Σύνδρομο Muckle-Wells**
3. **NOMID** ->Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

TRAPS

Tumour Necrosis Factor
Receptor Associated
Periodic Syndrome

Κλινικές Εκδηλώσεις

- Κοιλιακό πόνο
- Δερματικά εξανθήματα
- Διόγκωση λεμφαδένων
- Επώδυνες πληγές στόματος
- Αρθραλγίες
- Μυαλγίες
- ↑ ανοσοσφαιρίνης IgD
- Σοβαρή μορφή : Μεβαλονική οξουρία

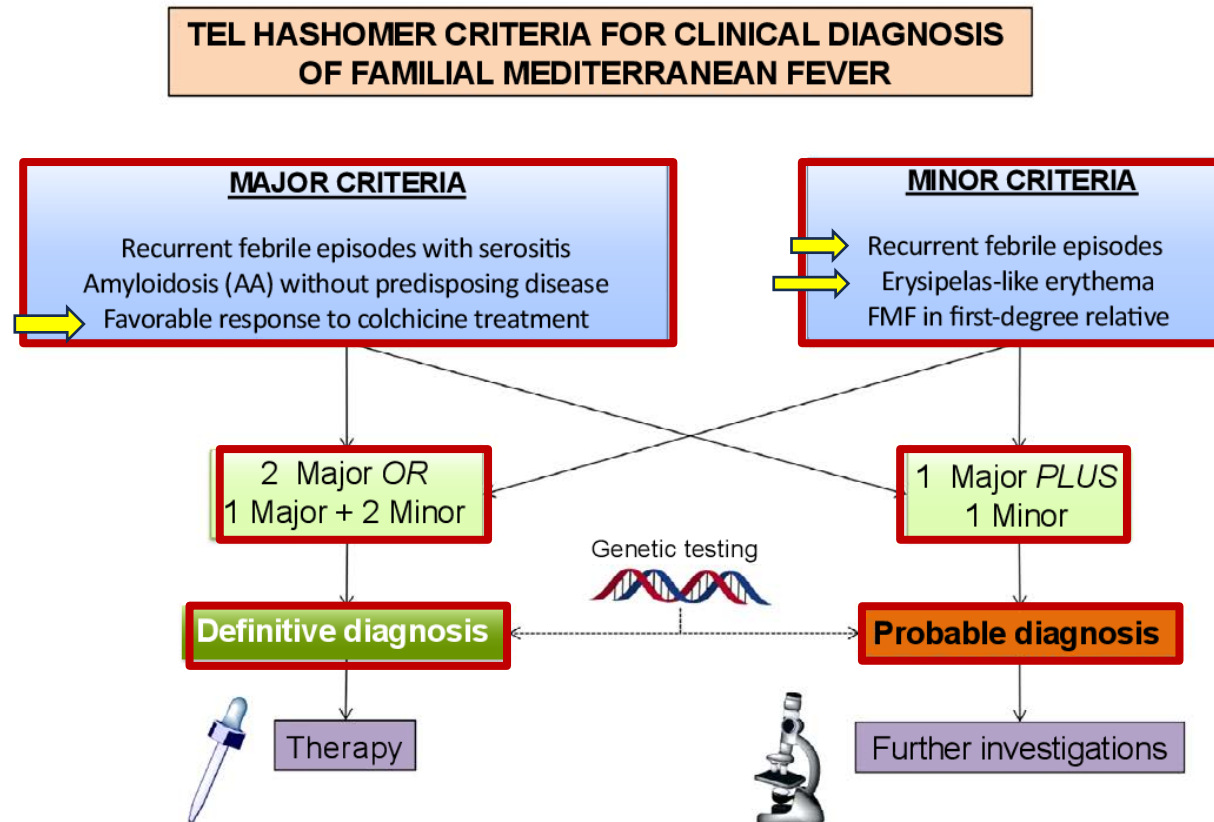
- Κοιλιακό πόνο ή πόνο στο θώρακα
- Εξάνθημα τύπου Ερισύπελα
- Αρθραλγίες - αρθρίτιδα
- Ορογονίτιδα

- Εκλυτικός παράγοντας -> κρύο, άγχος, άσκηση
- Εξάνθημα τύπου κνίδωσης
- Ναυτία
- Ερυθρότητα στα μάτια
- Πονοκέφαλος
- Αρθραλγίες

- Έντονο μυϊκό πόνο
- Εξάνθημα κόκκινο- επώδυνο
- Κοιλιακός πόνος
- Επιπεφυκίτιδα
- Περικαρδίτιδα

FMF – Διάγνωση νόσου

- Κλινικά συμπτώματα + εθνική καταγωγή + οικογενειακό ιστορικό



Τελική διάγνωση & θεραπευτική αντιμετώπιση

Μοριακός έλεγχος έλεγχος για Οικογενειακό Μεσογειακό Πυρετό (FMF) → Αναμένεται αποτέλεσμα

➔ **Οικογενής μεσογειακού πυρετός**

- Συνέχιση φαρμακευτικής αγωγής με Κολχικίνη ½ χ2
- Χωρίς νέο επεισόδιο πυρετού

Κληρονομικό αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια υψηλού πυρετού, ορογονίτιδας ή ερυθήματος που ομοιάζει με ερυσίπελα

- 1^η κρίση
 - ≤ 10 ετών -> 65%
 - ≤ 20 ετών -> 90 %
 - ≥ 50 ετών -> σπάνια
- Τα επεισόδια διαρκούν 1-3 ημέρες και στη συνέχεια υποχωρούν αυτόματα
- Οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί μεταξύ των προσβολών
- Ακαθόριστα μεσοδιαστήματα μεταξύ των επεισοδίων

FMF – Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή

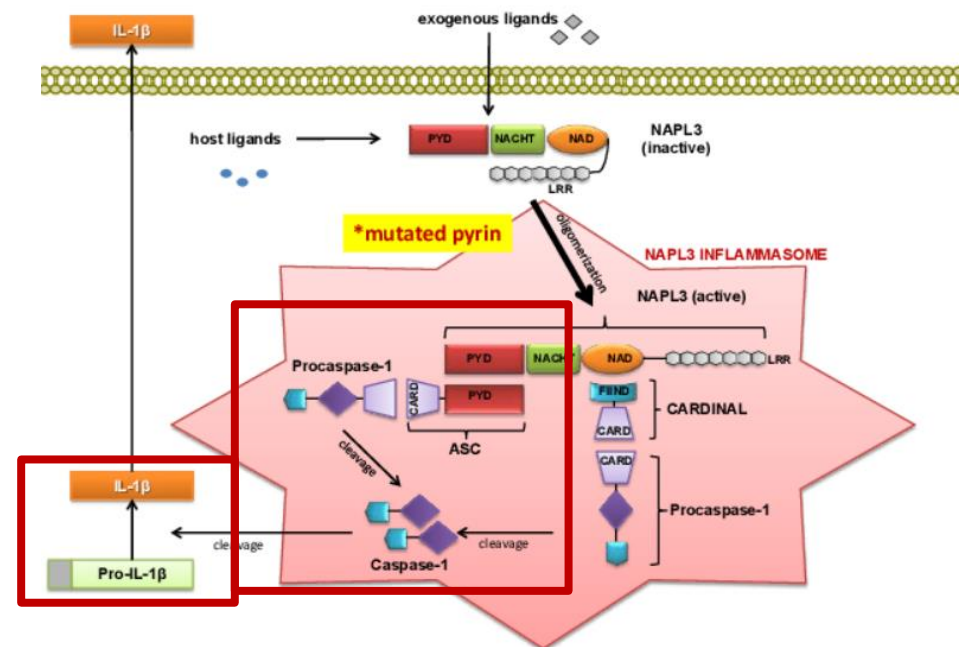
Επηρεάζει κυρίως πληθυσμούς της Μέσης Ανατολής και εθνοτικές ομάδες γύρω από τη λεκάνη της Μεσογείου

- ↑ Εβραίους, Αρμένιους, Τούρκους, Άραβες (1/200–1/1000)



FMF – Γενετικό υπόβαθρο & παθογένεια

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
- Μεταλλάξεις **γονιδίου Μεσογειακού πυρετού (MEFV)** ή **της πυρίνης** στο χρωμόσωμα 16
- Έλλειψη λειτουργικών πυρινών → ενεργοποίηση φλεγμονοσώματος



FMF – Γενετικό υπόβαθρο & παθογένεια

Ταυτοποίηση πάνω από 300 διαφορετικών μεταλλάξεων του γονιδίου MEFV
(80% περιστατικών)

Israel
North African Jews: p.M694V, p.E148Q
Iraqi Jews: p.V726A, p.M694V, p.E148Q, p.M680I
Ashkenazi Jews: p.E148Q, p.V726A
Middle East
Arabs: p.V726A, p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.E148Q
Turkey
Turks: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Armenia
Armenians: p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.E148Q
Japan
Japanese: p.M694I, p.[L110P; E148Q], p.R761H, p.E84

M684V -> σοβαρή νόσηση, εμφάνιση δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης

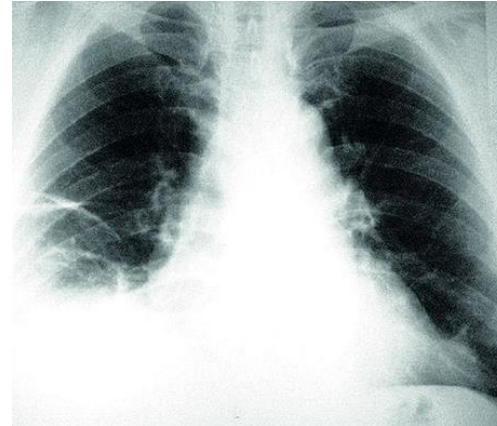
FMF – Κλινικές εκδηλώσεις

- Υποτροπιάζων πυρετό
 - 38°C έως 40°C
 - Μπορεί να είναι το **πρώτο** και **μοναδικό** σημείο στα **νήπια**
 - Σε ασθενείς που λαμβάνουν κολχικίνη, μπορεί να εμφανιστεί οξεία προσβολή χωρίς πυρετό
- Κοιλιακό άλγος
 - Επεισοδικό χαρακτήρα έως και 95% των ασθενών
 - Σημεία περιτονίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση ως οξεία χειρουργική κοιλιά



FMF – Κλινικές εκδηλώσεις

- Πόνος στο στήθος
 - Υπεζωκοτική ή υποδιαφραγματική φλεγμονή
- Πόνος στις αρθρώσεις
 - Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων
- Δερματικές εκδηλώσεις
 - Τύπου ερυσίπελα
 - Συνήθως στα κάτω άκρα
- Μυαλγίες
- Οξεία περικαρδίτιδα
- Κεφαλαλγία
- Άσηπτη μηνιγγίτιδα



FMF – Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών

Table 3. Main familial Mediterranean fever manifestations in various countries and populations

	Armenia	Turkey	Israel	Arabs	Italy	Crete	Japan
No. of patients	335	2,838	576	175	71	71	80
Fever, %	94	92	100	100	92	80	98
Peritonitis, %	91	93	96	93	91	76	55
Pleuritis, %	84	31	43	32	52	21	61
Arthritis, %	39	47	70	33	63	38	27
Skin rash, %	15	21	40	3	22	11	10
References	33,52,53	5	54,55	56	14	12	57

FMF – Φαινότυποι

- **Φαινότυπος I**
 - Κλινικά εμφανής νόσος
- **Φαινότυπος II**
 - Μεμονωμένη εμφάνιση πρωτεϊνουρίας ή νεφρικής ανεπάρκειας ως έκφραση της αμυλοείδωσης AA
 - ✓ 7 - 25% των ασθενών
- **Φαινότυπος III**
 - «Σιωπηλή» μεταφορά δύο μεταλλάξεων
(ομοζυγωτία ή σύνθετη ετεροζυγωτική κατάσταση)
 - Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις ή αμυλοείδωση
 - Προδιάθεση για ανάπτυξη νεφρικής αμυλοείδωσης

FMF – Διαχείριση νόσου

Recommendation

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

- Διάγνωση και τακτική παρακολούθηση από έμπειρο ιατρό
- Βασικοί στόχοι της θεραπείας
 - ✓ Πρόληψη των οξέων επεισοδίων
 - ✓ Ελαχιστοποίηση της υποκλινικής φλεγμονής μεταξύ των επεισοδίων
 - ✓ Πρόληψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης της αμυλοείδωσης

FMF – Διαχείριση νόσου

Recommendation

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

- **Θεραπεία εκλογής** θεωρείται η **κολχικίνη** η οποία χορηγείται ημερησίως εφ' όρου ζωής
- Η κολχικίνη **συνιστάται σε όλους τους ασθενείς** ανεξάρτητα από τη συχνότητα και την ένταση των κρίσεων
 - ✓ Περιορίζει τη συχνότητα των επεισοδίων ή και μειώνει τη σοβαρότητα των επεισοδίων
 - ✓ Βοηθά στην πρόληψη της δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης
- × Η χρήση διαλείπουσας υψηλής δόσης κολχικίνης μόνο για τη θεραπεία οξέων προσβολών δεν συνιστάται

FMF – Διαχείριση νόσου

Προσθήκη βιολογικής θεραπείας

A. Ελλιπής έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου

≥1 επεισόδιο/μήνα παρά τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης κολχικίνης για ≥3 μήνες

B. Υψηλά επίπεδα αμυλοειδούς Α ορού παρά τη χορήγηση κολχικίνης

Γ. Αδυναμία χορήγησης κολχικίνης λόγω σοβαρών παρενεργειών

Δ. FMF σε συνδυασμό με άλλα φλεγμονώδη νοσήματα

Hentgen V, et al. Semin Arthritis Rheum. 2013;43:387–391.

Ozen S, et al. Ann Rheum Dis.2016;75:644–651.

El Hasbani G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019 Oct 15;14(1):224.

Συμπερασματικά

- Ο υποτροπιάζων πυρετός είναι ένα κοινό σύμπτωμα διαφόρων ασθενειών, αλλά δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες γραμμές
- Ιατροί διαφορετικών ειδικοτήτων μπορεί να αξιολογήσουν ασθενείς με υποτροπιάζων πυρετό
- Η ηλικία εμφάνισης, η διάρκεια των επεισοδίων, το μεσοδιάστημα και η παρουσία άλλων συμπτωμάτων βοηθούν στην αναγνώριση προτύπων
- Περιοδικά εμπύρετα σύνδρομα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με υποτροπιάζων πυρετό αγνώστου αιτιολογίας

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



*Théobald Chartran, Necker Hospital,
1816, Université de la Sorbonne, Paris.*