



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Γ.Λ. Δαΐκος



ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Από την παθογένεση στη θεραπεία

Μ. Σαμάρκος
Επίκουρος Καθηγητής
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELREN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Με αυτούς υπάρχει !

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Παρούσα νόσος



- Άνδρας 37 ετών
- Επάγγελμα: Ελεύθερος επαγγελματίας
- Αιτία εισόδου (Σεπτέμβριος 2014): Πυρετός από διμήνου
- Από περίπου 2 μηνών ο ασθενής εμφανίζει πυρετό (μέγιστη θερμοκρασία 38,2 C).
 - Αναφέρεται κυρίως απογευματινός πυρετός
 - Υποχωρεί με λήψη παρακεταμόλης
 - Σποραδικές ημέρες απυρεξίας
- Συνοδά συμπτώματα: φρίκια, εφιδρώσεις (κυρίως νυκτερινές), τραχηλική και βουβωνική λεμφαδενοπάθεια, ξηρός βήχας
- Εργαστηριακά ευρήματα: ↑ CRP, ↑ WBC (τοξική κοκκίωση), ↑ PLT, υπεργαμμασφαιριναιμία

Ατομικό αναμνηστικό



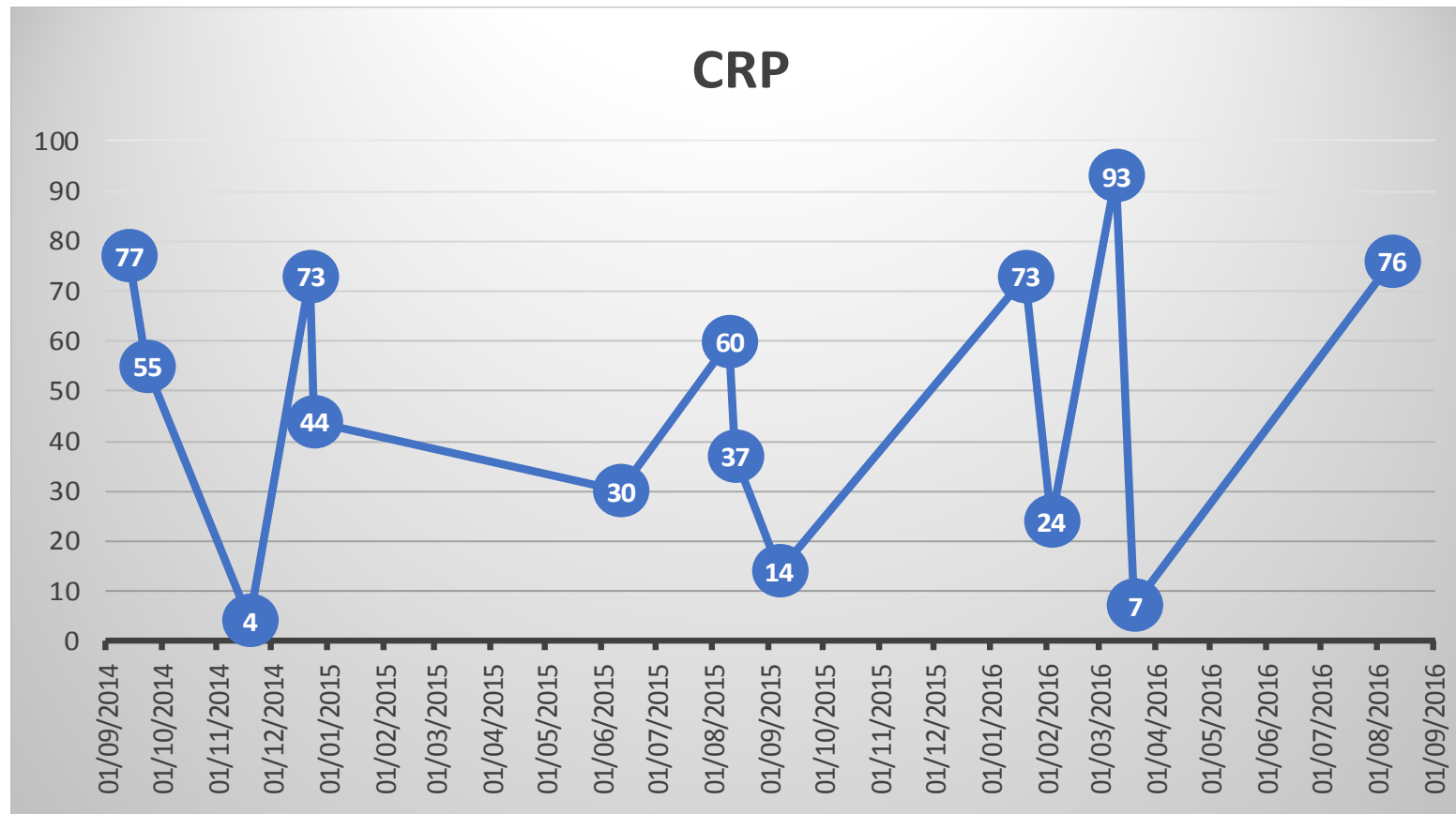
- Ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία
 - Σπάνιες μεταγγίσεις
 - Εξωμυελικές παρασπονδυλικές εστίες αιμοποίησης
 - Αποσιδήρωση (;)
 - Σπληνεκτομή (15 ετών)
 - Χολοκυστεκτομή (15 ετών)
- Λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica* (17 ετών)
- Ηπατίτιδα C – έχει λάβει θεραπεία στο παρελθόν
- Έλκος 12δακτύλου

Πορεία νόσου



- Αρχική διάγνωση: Βρουκέλλωση με βάση Wright (+)
 - Θεραπεία
- Στη συνέχεια για τα επόμενα 2 έτη εμφάνιση πυρετικών επεισοδίων διάρκειας 3-4 ημερών ανά 1-2 μήνες
 - Clarithromycin po
- Εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος – διερεύνηση FUO
 - Επανειλημμένες CT
 - Σπινθηρογράφημα με Ga67
 - Ενδοσκοπήσεις ανωτέρου και κατωτέρου πεπτικού
 - Βιοψία λεμφαδένα
- Ο ασθενής σε διάστημα δύο ετών δεν έχει εμφανίσει κλινική επιδείνωση !

Χρονική πορεία CRP





ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με την τεχνική του αντίστροφου υβριδισμού, χρησιμοποιώντας το kit "FMF StripAssay" της εταιρείας Viennalab, μελετήθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις:

1. E148Q	-/-
2. P369S	-/-
3. F479L	-/-
4. M680I (G/C)	-/-
5. M680I (G/A)	-/-
6. I692del	-/-
7. M694V	-/-
8. M694I	-/-

Συμπέρασμα: Ομοζυγώτης για την μετάλλαξη K695R του γονιδίου *MEFV* της πυρίνης.

12. R761H -/-

Συμπέρασμα: Ομοζυγώτης για την μετάλλαξη K695R του γονιδίου *MEFV* της πυρίνης. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει τη διάγνωση του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού. Η σημασία του παρόντος αποτελέσματος πρέπει να εκτιμηθεί από το θεράποντα ιατρό.

Γιατί πρέπει να ξέρουμε για τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα;



- Σπάνια νοσήματα, με την εξαίρεση του οικογενούς μεσογειακού πυρετού και του PFAPA.

ΑΛΛΑ...

- Μέσω της μελέτης τους έχουν διευκρινιστεί σημαντικοί μηχανισμοί της εγγενούς ανοσιακής απόκρισης

ΚΑΙ...

- Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεση συχνών νοσημάτων των ενηλίκων όπως η ουρική αρθρίτιδα, οι οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες και οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες
 - Οι περισσότεροι ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις στο γονίδιο *MEFV* του οικογενούς μεσογειακού πυρετού (FMF) δεν εμφανίζουν κλινική νόσο, αλλά μπορεί να παρουσιάζουν συχνότερα πυρετό, πιο έντονα σηπτικά φαινόμενα, μεγαλύτερη συχνότητα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και ορισμένων αγγειϊτίδων και πιο βαριά ρευματοειδή αρθρίτιδα.

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



ΟΡΙΣΜΟΙ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Τι είναι τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα;



- Καταστάσεις που προκύπτουν από κληρονομικές διαταραχές της ρύθμισης του συστήματος της εγγενούς (φυσικής) ανοσίας
 - Σπάνια, γενετικά καθορισμένα νοσήματα
 - Υποτροπιάζοντα πυρετικά επεισόδια μη λοιμώδους αιτιολογίας
 - Έντονη αντίδραση οξείας φάσεως
 - Απουσία αυτοαντισωμάτων ή αντιγονο-ειδικών T λεμφοκυττάρων

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

Διάσπαση των μηχανισμών της
αυτοανοχής



Αποκλίνουσες Β και Τ κυτταρικές
αποκρίσεις



Οργανοειδικά αυτοαντισώματα

ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



ΕΓΓΕΝΗΣ ΑΝΟΣΙΑ

Δυσλειτουργία ενδοκυτταρίων
αισθητήρων κινδύνου



Αποκλίνουσες αποκρίσεις από
μακροφάγα και ουδετερόφιλα



Υπερβολική απελευθέρωση
κυτταροκινών

ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΗ



ΣΠΑΝΙΑ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- FMF, TRAPS, CAPS

ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- PFAPA, Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, αντιδραστική αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα

ΜΙΚΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, Behcet

ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

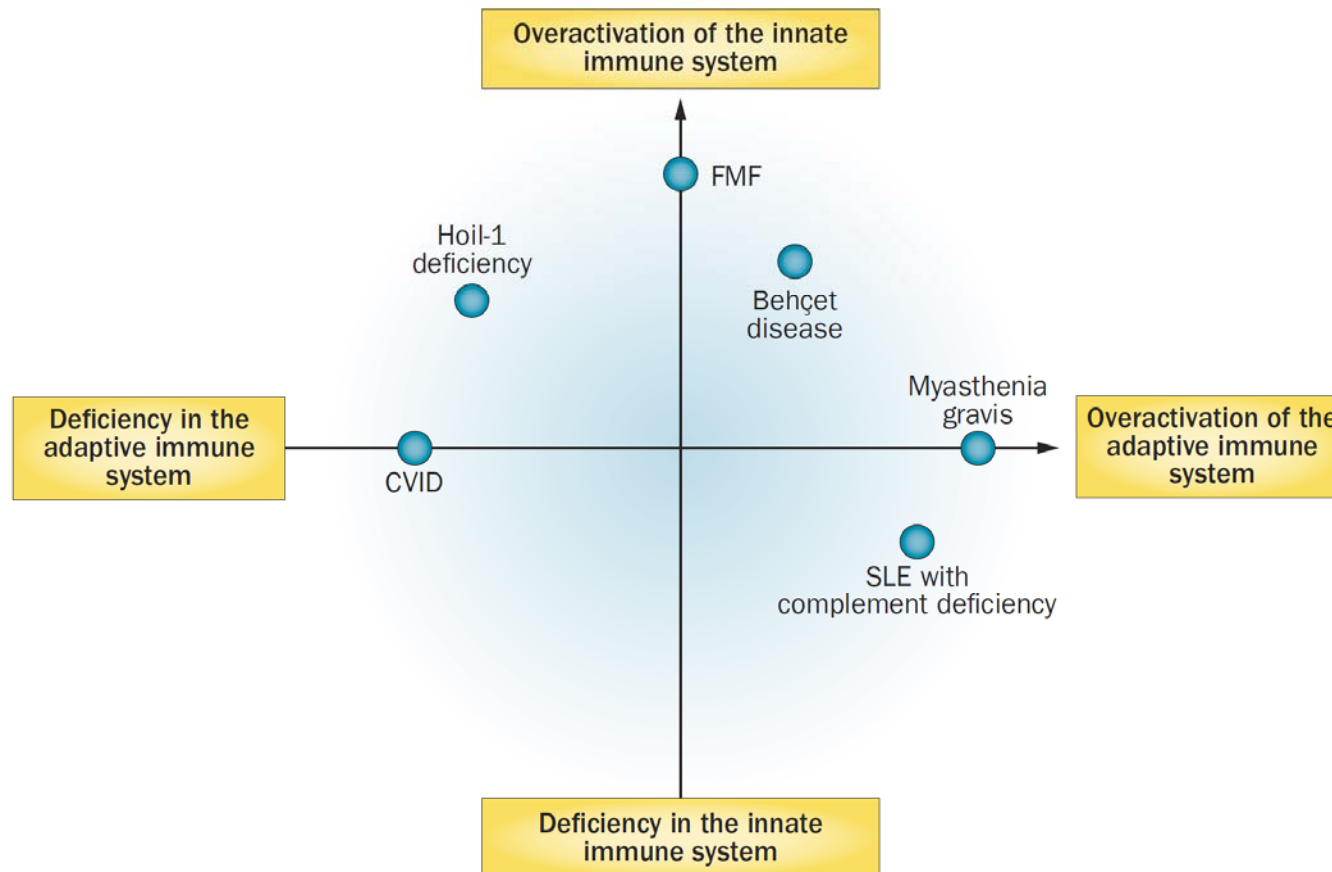
- SLE, RA, κοιλιοκάκη, ANCA(+) αγγειίτιδες, οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα

ΣΠΑΝΙΑ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- ALPS, IPEX, APECED

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Incorporating dysfunction of the innate and adaptive immune systems in disease classifications



Προσωρινή μοριακή/λειτουργική κατάσταση των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων



Τύπος 1: Διαταραχές ενεργοποίησης της IL-1β

- CAPS, FMF, SAPHO, HIDS

Τύπος 2: Διαταραχές ενεργοποίησης του NF-κΒ

- Blau syndrome, Crohns disease (?)

Τύπος 3: Διαταραχές αναδίπλωσης πρωτεϊνών της εγγενούς ανοσίας

- TRAPS, σπονδυλαρθροπάθειες

Τύπος 4: Διαταραχές του συμπληρώματος

- aHUS, AMD

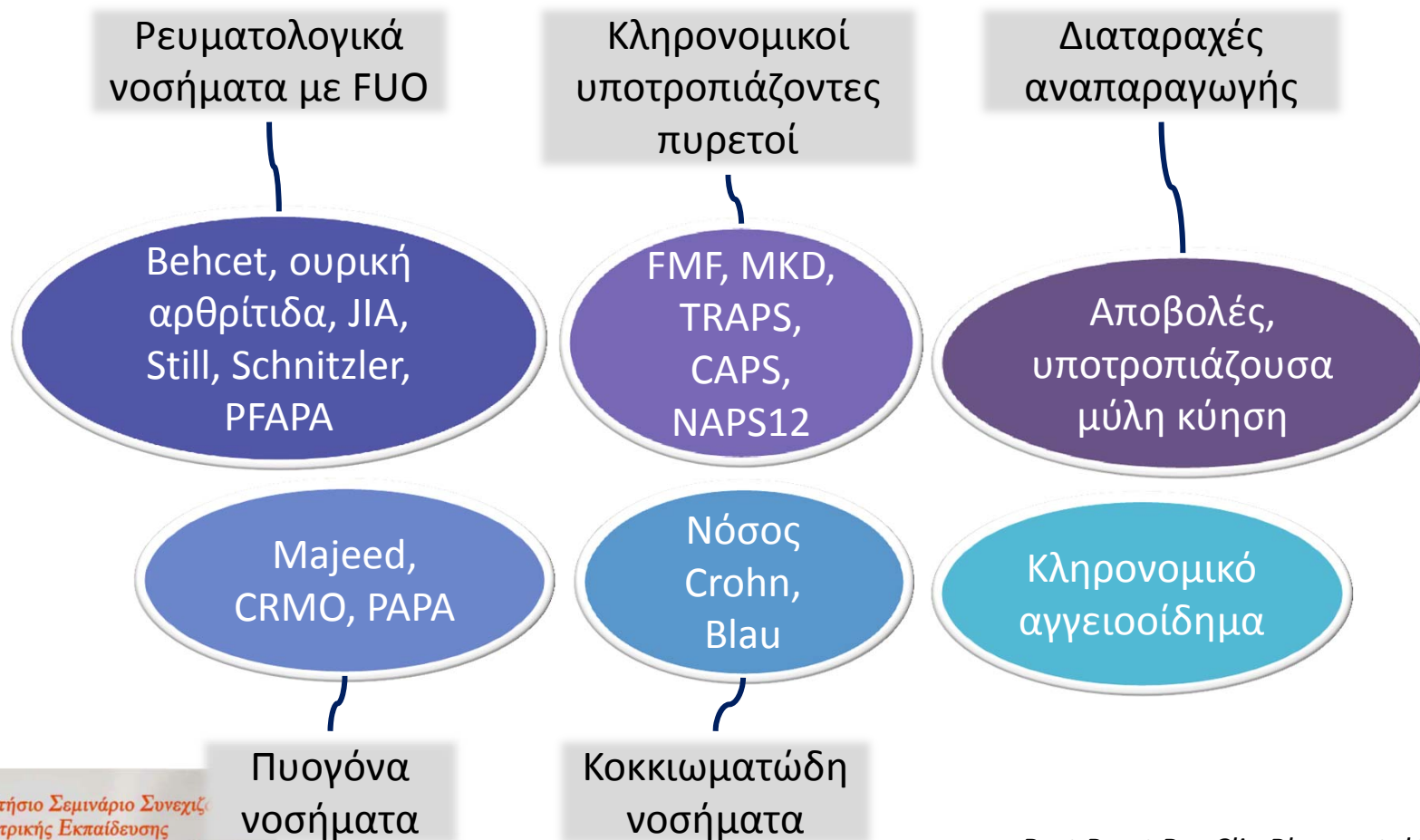
Τύπος 5: Διαταραχές μεταγωγής σήματος κυτταροκινών

- Cherubism

Τύπος 6: Διαταραχές ενεργοποίησης μακροφάγων

- Familial HLH, Chediak-Higashi syndrome

Το κλινικό φάσμα των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



TOLERANCE, DANGER, AND THE EXTENDED FAMILY*

Polly Matzinger

Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, National Institute of

non-self. I believe that it is time to change viewpoints and, in this essay, I discuss the possibility that the immune system does not care about self and non-self, that its primary driving force is the need to detect and protect against danger, and that it does not do the job alone, but receives positive

For many years immunologists have been well served by the viewpoint that the immune system's primary goal is to discriminate between self and non-self. I believe that it is time to change viewpoints and, in this essay, I discuss the possibility that the immune system does not care about self and non-self, that its primary driving force is the need to detect and protect against danger, and that it does not do the job alone, but receives positive and negative communications from an extended network of other bodily tissues.

Ποια είναι τα σήματα κινδύνου;



- Pathogen-associated molecular patterns (PAMP's)
 - Bacterial muramyl peptide
 - Bacterial RNA, viral RNA
- Danger associated molecular patterns (DAMP's)
 - ATP
 - Χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+
 - Κρύσταλλοι ουρικού, πυροφωσφορικού
 - Υπεριώδης ακτινοβολία
 - Ερεθιστικές ουσίες του δέρματος

Υποδοχείς της εγγενούς ανοσίας



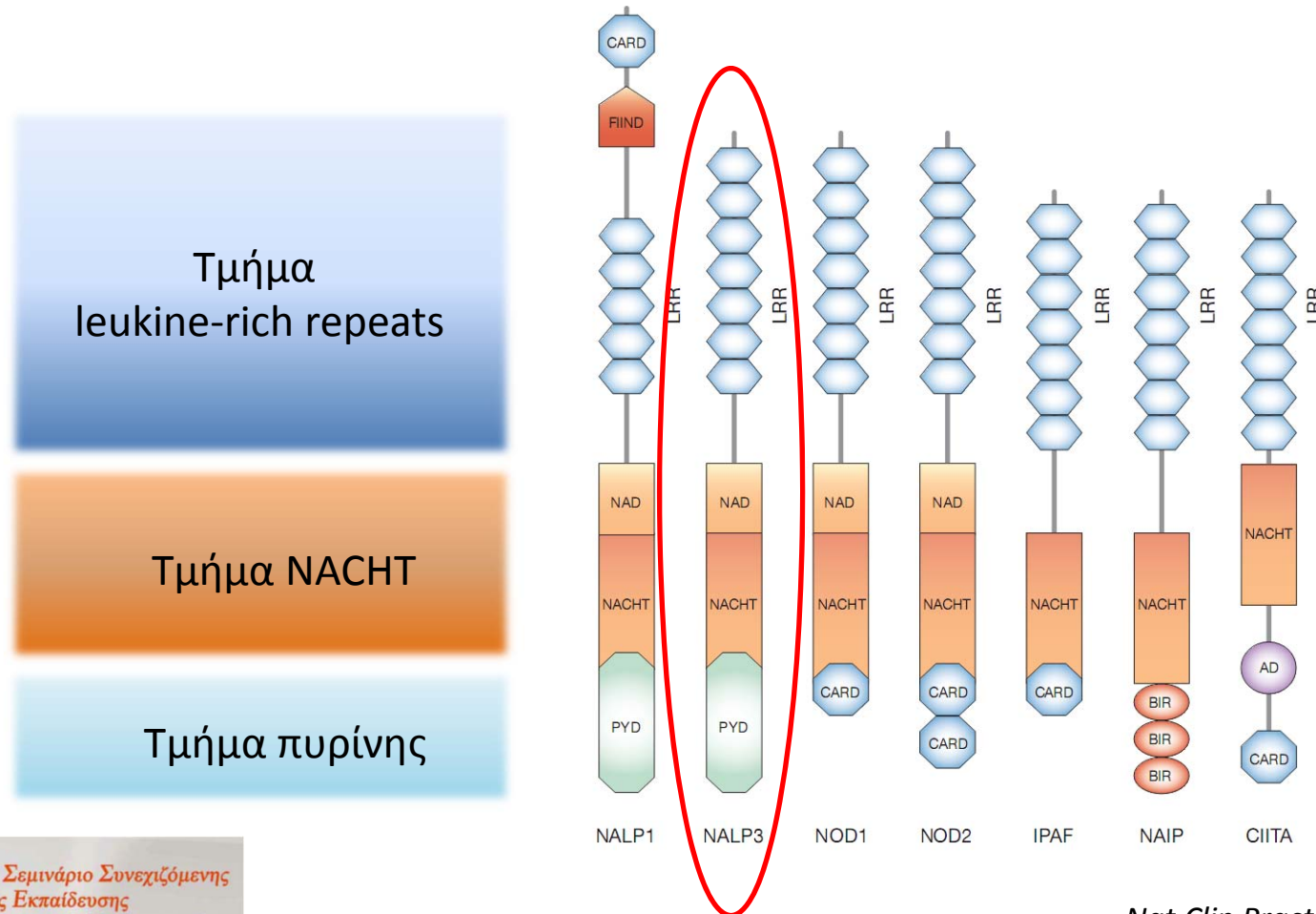
- Toll-like receptors (TLRs): μεμβρανικοί υποδοχείς
- Nucleotide-binding oligomerization domain, leukine-rich repeat family (Nod-like receptors - NLRs): ενδοκυττάριοι υποδοχείς
- Οι υποδοχείς της εγγενούς ανοσίας αναγνωρίζουν:
 - Εξωγενή σήματα κινδύνου: Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
 - Ενδογενή σήματα κινδύνου: τοξικές ουσίες, ελαττωματικά πυρηνικά οξέα, ενδοκυττάρια πρωτεΐνες (Alarmins)

Nod-like receptors - NLR



- Οικογένεια ενδοκυτταρίων υποδοχέων με 22 μέλη
 - NALP (**N**ACHT, **L**eucine-rich repeats, **P**yrin): υποδοχείς της οικογένειας NLR – 14 διαφορετικοί
- Βασικός ρόλος στην εγγενή ανοσία
 - Ενδοκυττάρια ισοδύναμο των TLR's
 - Ενεργοποιούν μεταβολικές οδούς αποκρινόμενοι σε πλειάδα ερεθισμάτων, αντιστοιχών με αυτά που ενεργοποιούν τους TLR's

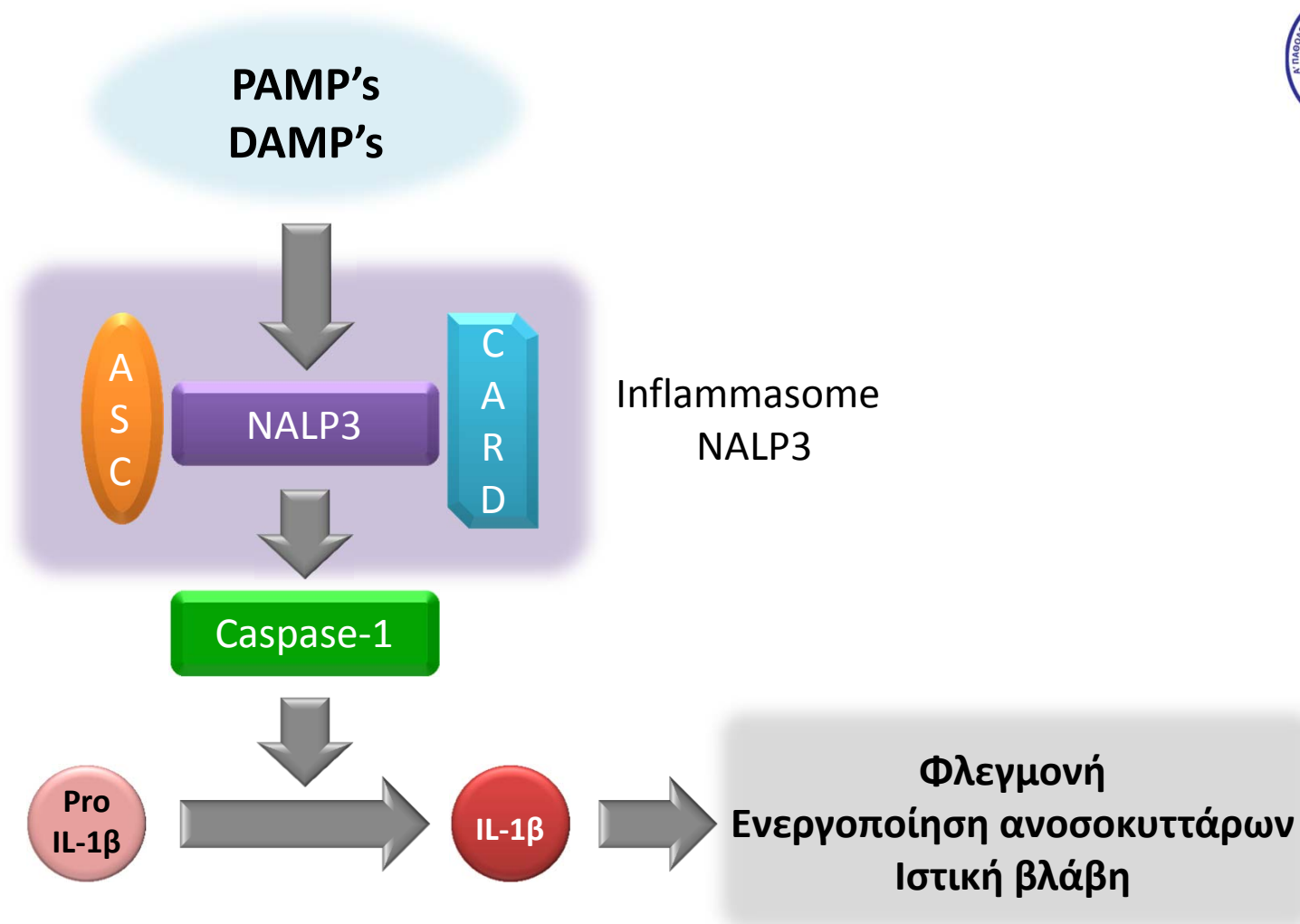
Δομή των NLRs

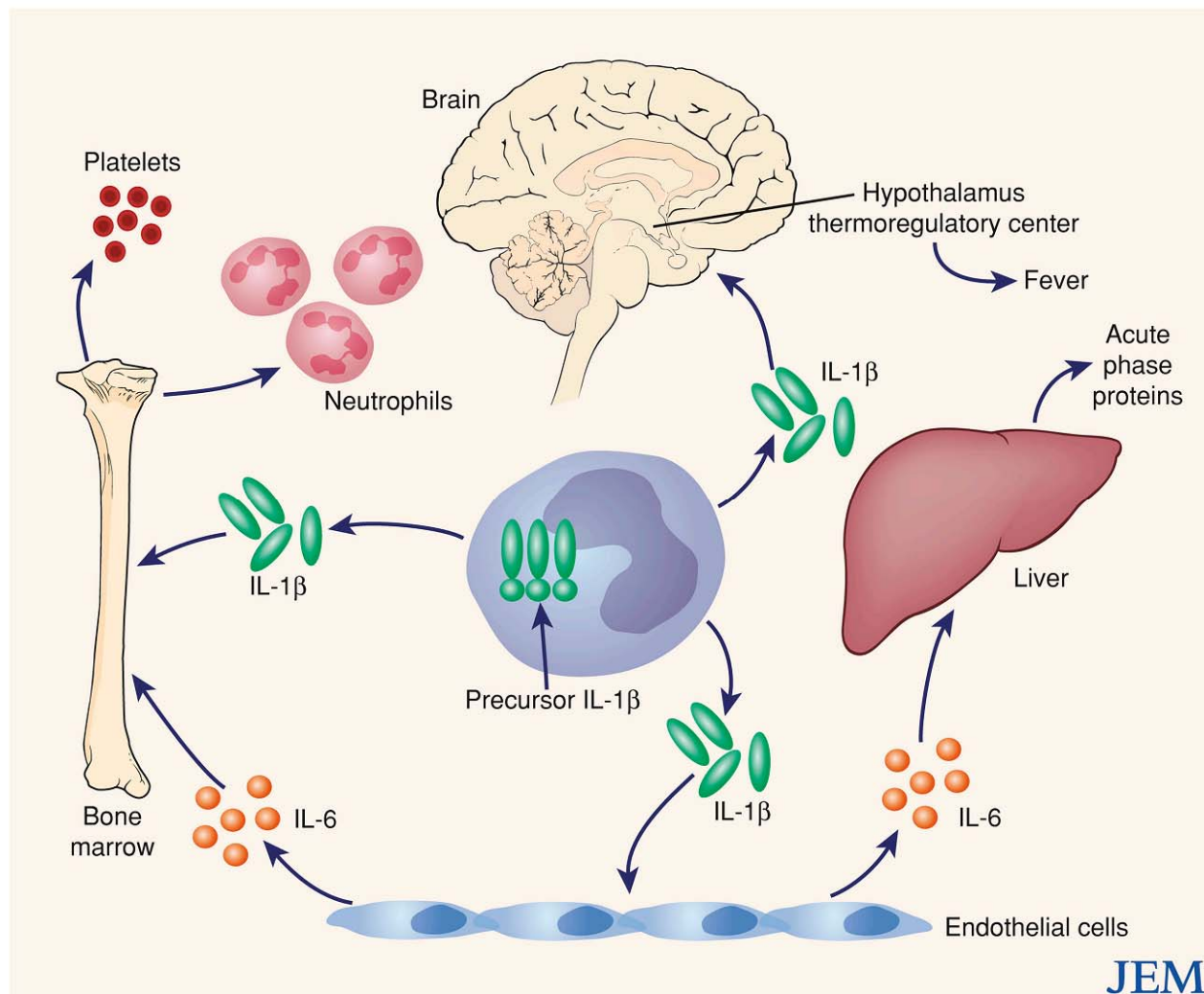


Inflammasomes (Φλεγμονοσώματα;)



- Μεγάλα κυτταροπλασματικά συμπλέγματα που περιλαμβάνουν NLRs
- Μπορούν να αναγνωρίσουν τόσο μικροβιακά όσο και μη-μικροβιακά σήματα κινδύνου
- Ενεργοποιούν την κασπάση-1 η οποία διασπά προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1 β και IL-18).
- Ονομάζονται ανάλογα με το είδος του NLR που περιέχουν πχ “NALP3 inflammasome”





23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ & ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κλινικά στοιχεία αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων



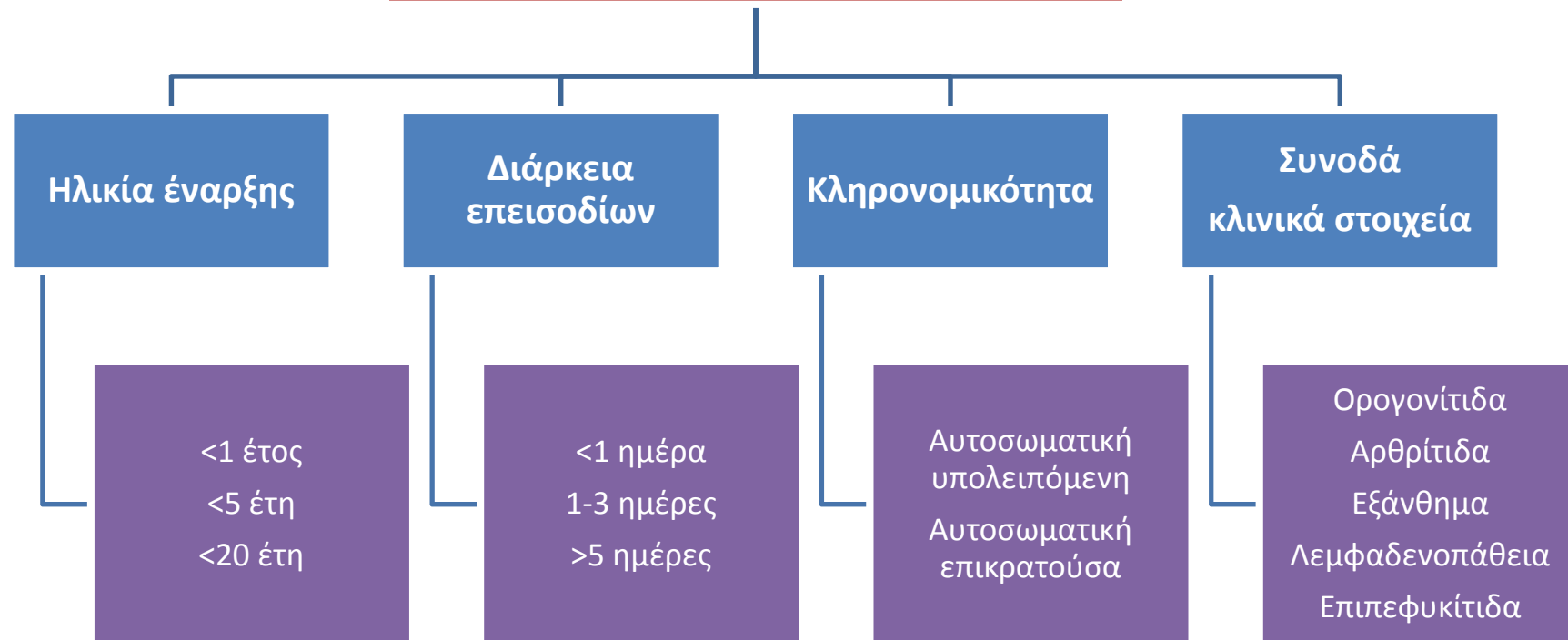
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια ανεξήγητης φλεγμονής
- Πυρετός: υποτροπές σε διάστημα μηνών ή και ετών
- Εξάνθημα
- Ορογονίτιδα (πλευρίτιδα ή περιτονίτιδα)
- Αρθρίτιδα, μηνιγγίτιδα, ραγοειδίτιδα
- Λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία
- Δευτεροπαθής αμυλοείδωση (αμυλοειδές Α)
- Παρουσία δεικτών φλεγμονής (CRP, ΤΚΕ) σε υψηλά επίπεδα κατά τα επεισόδια, αλλά ακόμα και μεταξύ των επεισοδίων.
- Απουσία αυτοαντισωμάτων



Διάγνωση



Υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής
σε περίοδο μηνών - ετών



The Eurofever clinical diagnostic/classification criteria



FMF		MKD	
Presence	Score	Presence	Score
Duration of episodes < 2 days	9	Age at onset <2 years	10
Chest pain	13	Aphthous stomatitis	11
Abdominal pain	9	Generalised enlargement of lymph nodes or splenomegaly	8
Eastern Mediterranean‡ ethnicity	22	Painful lymph nodes	13
North Mediterranean‡ ethnicity	7	Diarrhoea (sometimes/often)	20
		Diarrhoea (always)	37
Absence		Absence	
Aphthous stomatitis	9	Chest pain	11
Urticarial rash	15		
Enlarged cervical lymph nodes	10		
Duration of episodes >6 days	13		
Cut-off	≥60	Cut-off	≥42

The Eurofever clinical diagnostic/classification criteria



CAPS		TRAPS	
Presence	Score	Presence	Score
Urticarial rash	25	Periorbital oedema	21
Neurosensorial hearing loss	25	Duration of episodes >6 days	19
Conjunctivitis	10	Migratory rash†	18
		Myalgia	6
		Relatives affected	7
Absence		Absence	
Exudative pharyngitis	25	Vomiting	14
Abdominal pain	15	Aphthous stomatitis	15
Cut-off	≥52	Cut-off	≥43

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



ΚΥΡΙΑ ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Demographics of adult patients with confirmed systemic autoinflammatory diseases



	NAID n=54	FMF n=13	CAPS n=5	TRAPS n=6	HIDS n=1
Age at onset	33 ± 14	27 ± 11	6 m – 32 y	44 ± 8	6 m
Age at diagnosis	44 ± 14	39 ± 8	41 ± 12	49 ± 6	25
Gender (M/F)	37/17	6/7	5/0	5/1	1/0
Ethnicity (Caucasian)	54	9	5	5	1
Family history	7	2	4	1	0

NAID: NOD2-associated AID, FMF: Familial Mediterranean fever, CAPS: cryopyrin-associated periodic disease, TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, HIDS: hyper IgD periodic syndrome

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός



- Κληρονομικό αυτοφλεγμονώδες νόσημα με υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και ορογονίτιδας.
- Προσβάλλει συχνότερα ορισμένες εθνικές ομάδες
 - Τούρκοι, Αρμένιοι, Βορειοαφρικάνοι, Εβραίοι, Άραβες
 - Έλληνες, Ιταλοί, Ισπανοί
 - ΔΕΝ περιορίζεται στις παραπάνω εθνότητες.

Στοιχεία γενετικής

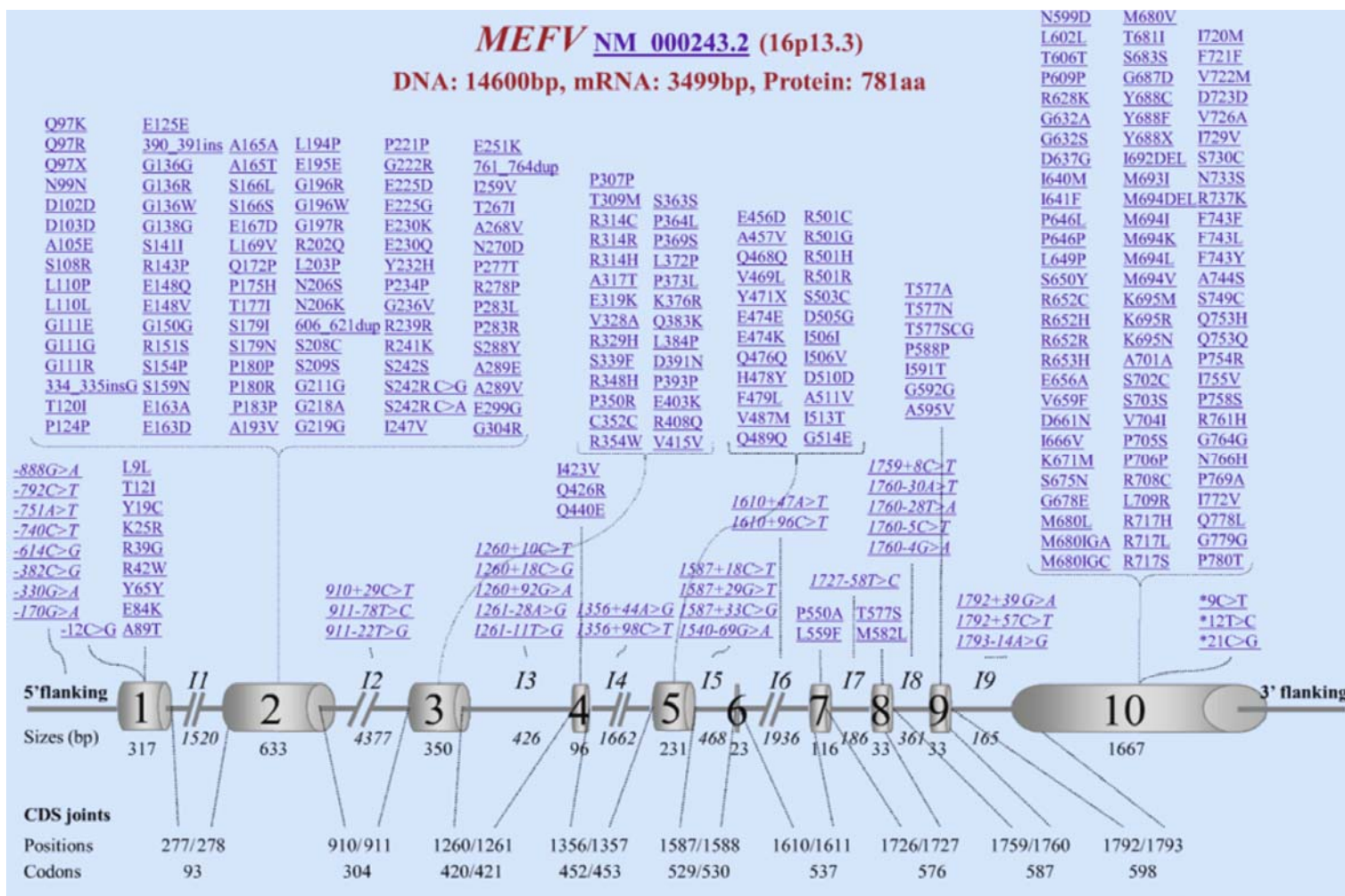


- Αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα
 - 95% των ετεροζυγωτών είναι ασυμπτωματικοί
 - Πιθανό ορισμένες μεταλλάξεις να κληρονομούνται σαν επικρατούντες χαρακτήρες
- Μεταλλάξεις του γονιδίου MEFV (χρωμόσωμα 16p)
- Συχνότερη μετάλλαξη M694V
 - Άλλες συχνές μεταλλάξεις V726A, M694I, M680I, E148Q.



MEFV NM 000243.2 (16p13.3)

DNA: 14600bp, mRNA: 3499bp, Protein: 781aa

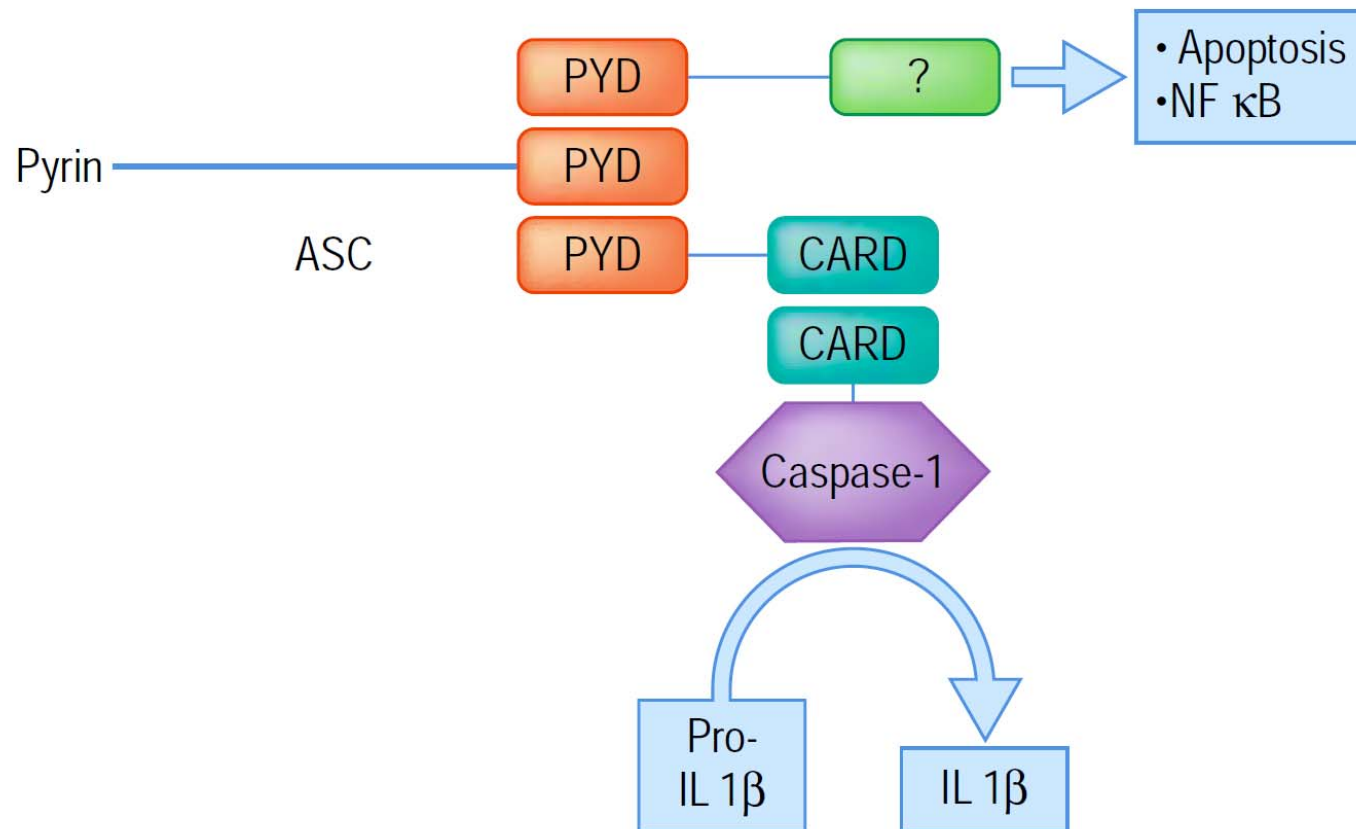


Παθογένεση



- MEFV: κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη (781 AA) η οποία εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς
- Η πυρίνη αποτελεί μέρος υποδοχέων αναγνώρισης μορφών (pattern recognition receptors – PRRs)
 - Συμμετέχει στις απαντήσεις της εγγενούς ανοσίας
 - Δεν αναγνωρίζει τα μικροβιακά προϊόντα αλλά τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων
 - Όταν αναγνωρίσει λοιμογόνο δράση παθογόνου πυροδοτεί το σχηματισμό του φλεγμονοσώματος (inflammasome) με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή IL-1β & IL-18.
- Μετάλλαξη στο γονίδιο MEFV: παραγωγή πρωτεΐνης πυρίνης με την ικανότητα να δρα αυτόματα (χωρίς την ύπαρξη μικροβιακού ερεθίσματος) και να πυροδοτεί το σχηματισμό φλεγμονοσώματος.
 - Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή IL-1, IL-18 και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής οι οποίοι επάγουν χημειοταξία και ουδετεροφιλία, οδηγώντας στα επεισόδια FMF.

Inflammatory mechanism of pyrin

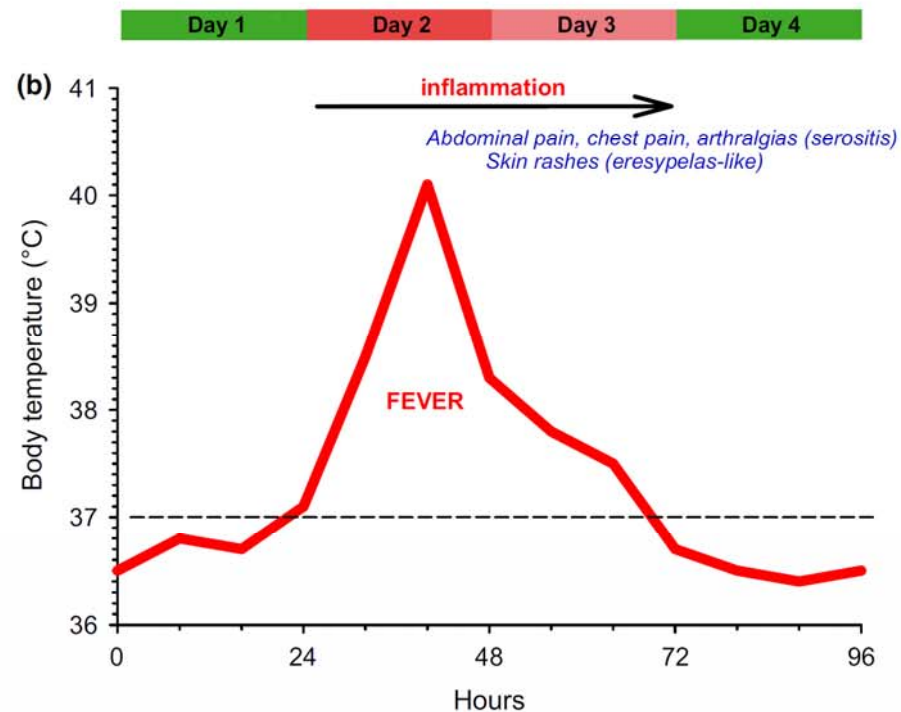
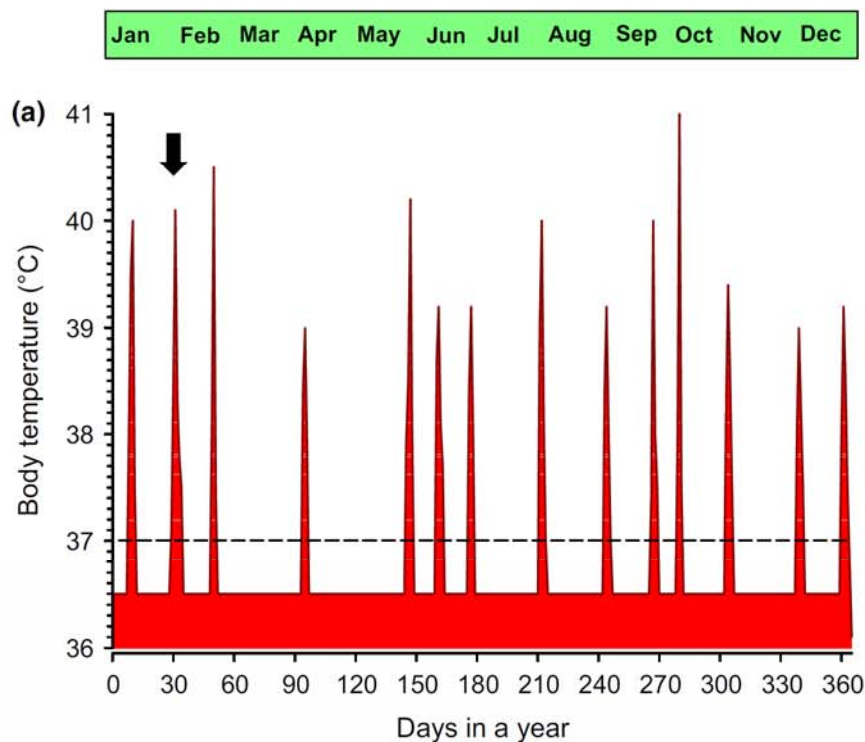


Κλινική εικόνα



- Σποραδικά και υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και ορογονίτιδας (κυρίως περιτονίτιδα και πλευρίτιδα)
- 90% των ασθενών εμφανίζουν το πρώτο επεισόδιο σε ηλικία <20 ετών
- Το επεισόδιο διαρκεί 1-3 ημέρες και υποχωρεί αυτόματα
 - Μεταξύ των επεισοδίων οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί
- Ο πυρετός συνήθως φθάνει τους 38-40°C
 - Μπορεί να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα FMF

Χρονικά χαρακτηριστικά επεισοδίων FMF



Κλινική εικόνα



- Κοιλιακό άλγος: 95% των ασθενών
 - Οφείλεται σε περιτονίτιδα και συνοδεύεται από αντίστοιχα κλινικά ευρήματα
 - Η κατάσταση μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα σαν οξεία κοιλία και ο ασθενής να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση
- Θωρακικό άλγος: 33-88% των ασθενών
 - Φλεγμονή υπεζοκώτα ή υποδιαφραγματική φλεγμονή
 - Μικρή πλευριτική σύλλογή
 - Συσχέτιση με εθνότητα;

Κλινική εικόνα

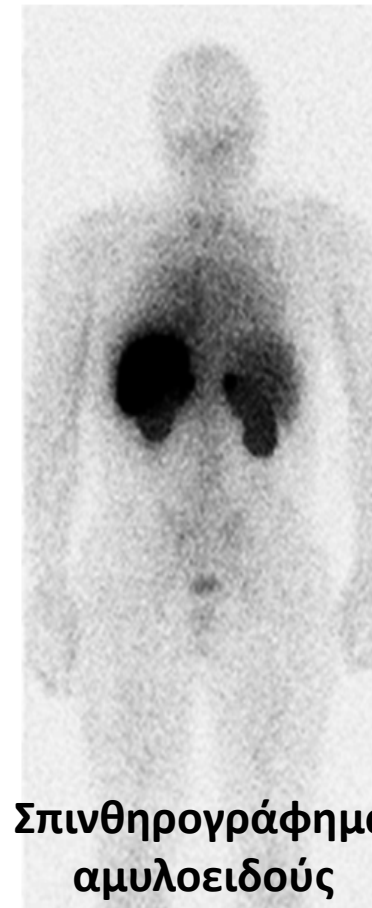


- Αρθραλγία
- Ερυσιπελατοειδείς δερματικές βλάβες
- Μυαλγία μετά άσκηση
- Οξεία περικαρδίτιδα
- Κεφαλαλγία και άσηπτη μηνιγγίτιδα
- Συνδυασμός με άλλα νοσήματα: κλασσική οζώδης πολυαρτηρίτιδα, πορφύρα Henoch-Schonlein, νόσος Behcet

Δευτεροπαθής αμυλοείδωση (ΑΑ)



- Μείζων αιτία θνητότητας ασθενών με FMF
- Πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου.
- Εναπόθεση αμυλοειδούς σε ήπαρ, σπλήνα και γαστρεντερικό σωλήνα.
- Πτωχή συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας επεισοδίων και έκτασης αμυλοείδωσης
- Ισχυρότερη συσχέτιση με το αλλήλιο M694V



Σπινθηρογράφημα
αμυλοειδούς

Tel-Hashomer FMF diagnostic criteria



Major criteria	Minor criteria
Typical attacks ($\geq$ x3, T>38C, 12h – 3d)	1-3. Incomplete attacks involving one or more of the following sites:
1. Peritonitis (generalized)	1. Abdomen
2. Pleuritis (unilateral) or pericarditis	2. Chest
3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)	3. Joint
4. Fever alone	4. Exertional leg pain
	5. Favorable response to colchicine
<u>FMF DIAGNOSIS IF:</u> $\geq$1 major criteria $\geq$2 minor criteria 1 minor plus 5 supportive criteria 1 minor criterion plus $\geq$ 4 of the first five supportive criteria	

Tel-Hashomer FMF diagnostic criteria



Supportive criteria

1. Family history of FMF
2. Appropriate ethnic origin
3. Age <20 years at disease onset
- 4-7. Features of attacks:
 4. Severe, requiring bed rest
 5. Spontaneous remission
 6. Symptom-free interval
 7. Transient inflammatory response, with one or more abnormal test result(s) for the white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, serum amyloid A, and/or fibrinogen
8. Episodic proteinuria/hematuria
9. Negative laparotomy or removal of normal appendix
10. Consanguinity of parents

Γενετική τεκμηρίωση



- Οι γενετικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν τη διάγνωση του FMF, αλλά δεν μπορούν να την αποκλείσουν.
- Η ανίχνευση δύο παθογόνων μεταλλάξεων στο γονίδιο *MEFV* επιβεβαιώνει τη διάγνωση
- Σε μελέτη στο Ισραήλ μεταξύ 216 παιδιών που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια FMF ελέγχθηκαν για τις 3 συχνότερες μεταλλάξεις (M694V, V726A, E148Q)
 - 82 (38.0%): 2 μεταλλάξεις,
 - 73 (33.8%): 1 μετάλλαξη
 - 61 (28.2%): καμιά μετάλλαξη
- Εκτεταμένος γενετικός έλεγχος σε 46 ασθενείς με κλινική διάγνωση FMF και μόνο μία μετάλλαξη ΔΕΝ ανέδειξε δεύτερη βλάβη.

**Η τεκμηρίωση της γενετικής βλάβης ΔΕΝ είναι
απαραίτητη για τη διάγνωση**

EULAR Treatment Recommendations



- Τελικός στόχος στη θεραπεία του FMF
 - Να επιτευχθεί πλήρης έλεγχος των επεισοδίων
 - Να ελαχιστοποιηθεί η υποκλινική φλεγμονή μεταξύ των επεισοδίων
- Έναρξη θεραπείας με κολχικίνη αμέσως μόλις τεθεί η κλινική διάγνωση
- Σε ασθενείς με άτυπα επεισόδια και 1 μετάλλαξη στο γονίδιο MEFV, μπορεί να γίνει θεραπευτική δοκιμασία κολχικίνης για 3-6 μήνες και να αξιολογηθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των επεισοδίων
- Συστάσεις της European League Against Rheumatism (EULAR) 2016
 - 1-1.8 mg/ημέρα σε ασθενείς ηλικίας >10 ετών
 - Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες επιπλοκές όπως η αμυλοείδωση ή μεγαλύτερη δραστηριότητα νόσου μπορεί να αυξηθεί η δόση
- Στη διάρκεια των επεισοδίων, συνεχίζεται η δόση της κολχικίνης και προστίθενται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ανθεκτική νόσος

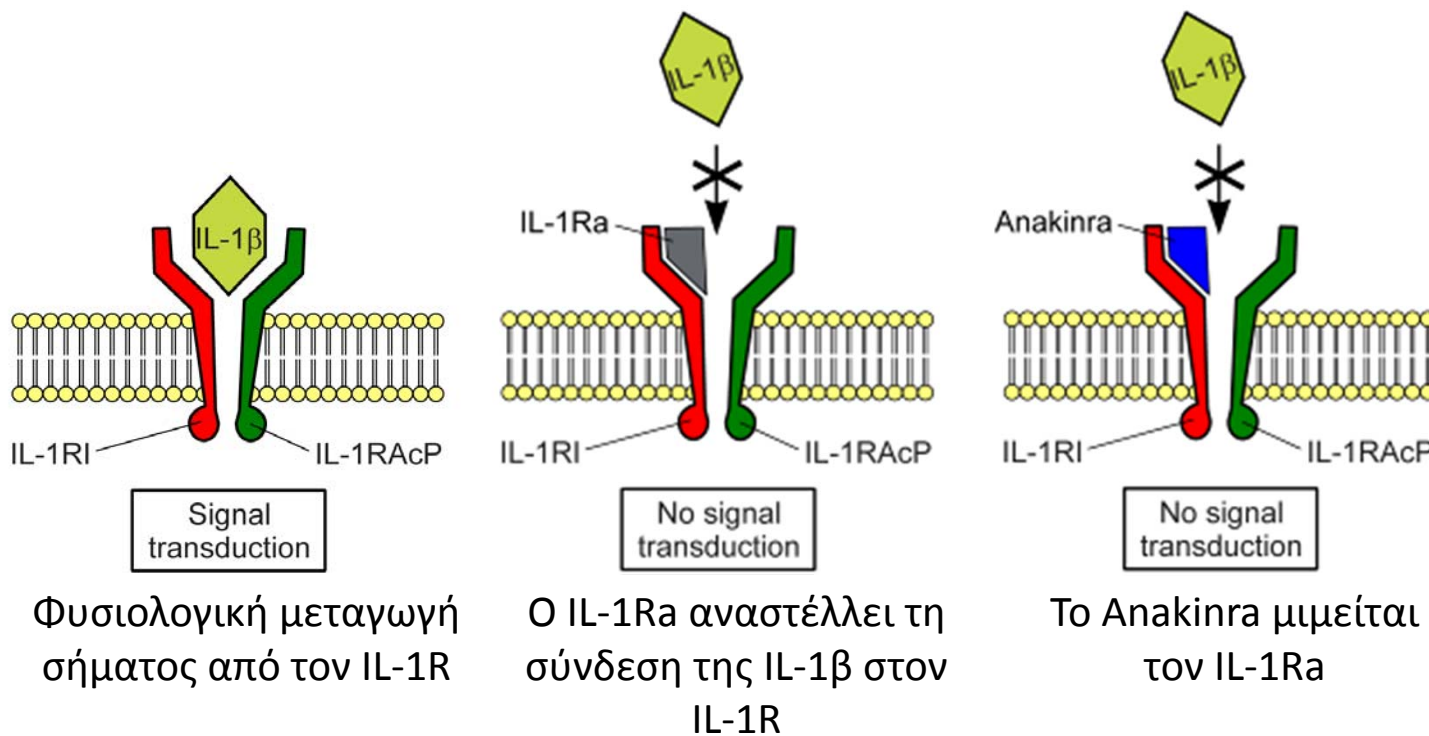


- 5-10% των ασθενών με FMF δεν ανταποκρίνονται στην κολχικίνη
- 2-5% των ασθενών με FMF δεν ανέχονται την κολχικίνη λόγω γαστρεντερικών παρενεργειών.
- Αναστολή Interleukin-1 (IL-1)
 - Anakinra: αναστολέας του υποδοχέα της IL-1 – πλήρης ύφεση 76,5%
 - Canakinumab: μονοκλωνικό αντι-IL-1 αντίσωμα – πλήρης ύφεση 67,5%
 - Rilonacept: «παγίδα» διαλυτής IL-1 - πλήρης ύφεση 14,2%
- Η επίδραση της αναστολής IL-1 στη πρόληψη της αμυλοείδωσης δεν έχει αποδειχθεί οριστικά
 - Οι ασθενείς υπο αναστολή IL-1 μπορεί να χρειάζονται και παράλληλα κολχικίνη
- Anti-TNF: case reports & case series σε ασθενείς με σημαντική αρθρική προσβολή.

Anakinra: μηχανισμός δράσεως



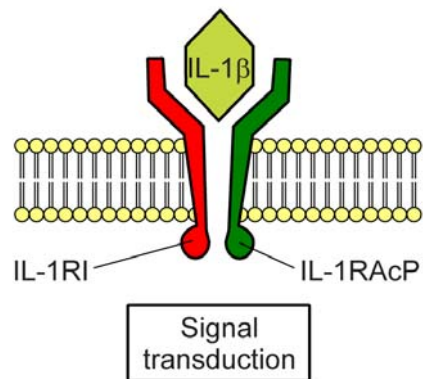
Ανασυνδυασμένο, μη γλυκοζυλιωμένο μόριο πανομοιότυπο με τον ενδογενή αναστολέα του υποδοχέα της IL-1



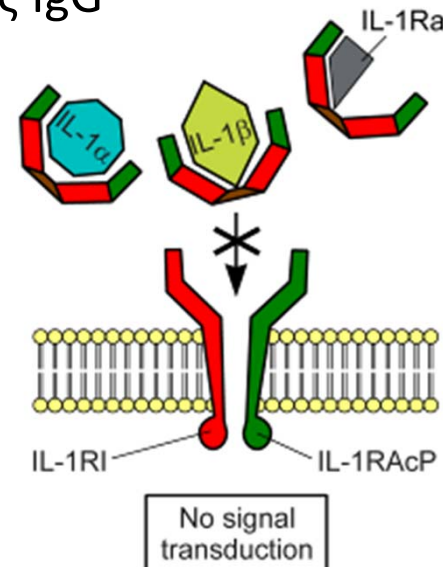
Rilonacept: μηχανισμός δράσεως



Μόριο σύντηξης αποτελούμενο από το εξωκυττάριο τμήμα του IL-1RI και της πρωτεΐνης IL-1RAcP συνδεδεμένα σε ένα μόριο ανθρώπινης IgG



Φυσιολογική μεταγωγή
σήματος από τον IL-1R

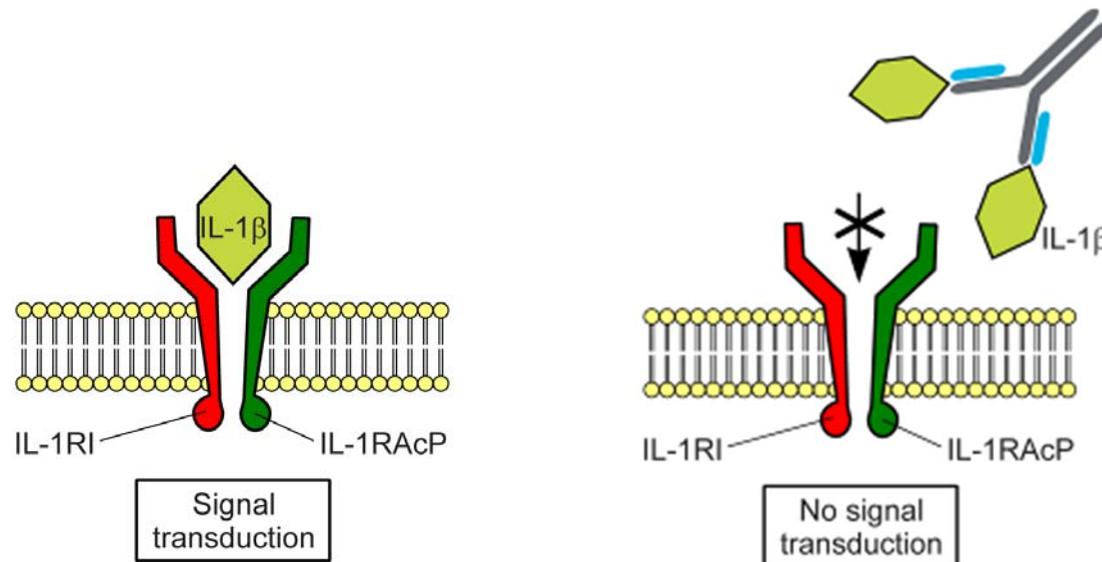


Το Rilonacept αναστέλλει τη σύνδεση
της IL-1α, IL-1β και IL-1Ra στον IL-1R

Canakinumab: μηχανισμός δράσεως



Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-1 β
(δεν συνδέεται με την IL-1 α ούτε με τον IL-1Ra)



Φυσιολογική μεταγωγή
σήματος από τον IL-1R

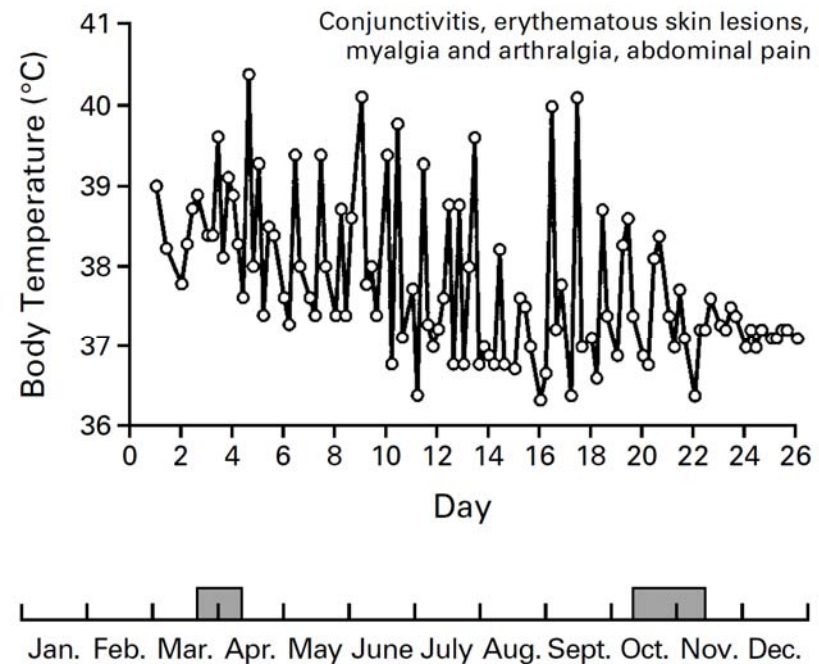
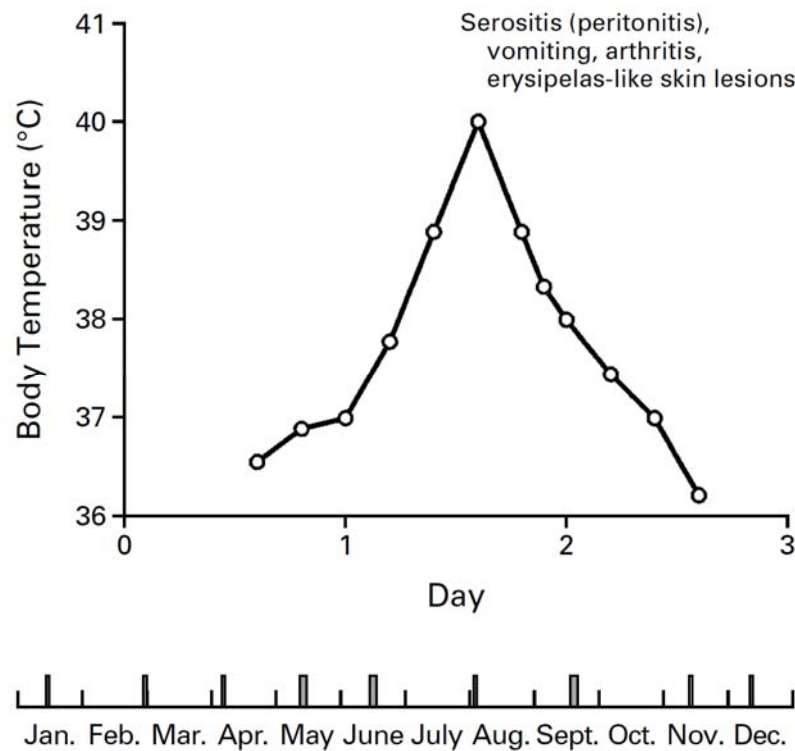
Το Canakinumab δεσμεύει την
IL-1 β και αναστέλλει τη
σύνδεση της με τον IL-1R

TNF receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)



- Familial Hibernian fever: Οι πρώτες οικογένειες ασθενών ήταν ιρλανδικής καταγωγής. Παρατηρείται και σε άλλες εθνικότητες. Αυτοσωματική κυρίαρχος τύπος κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα
 - Γενετική βλάβη: γονίδιο του υποδοχέα 55 kDa του TNF (*TNFR1*)
- Παθογένεση:
 - Παραμονή TNFR στα κύτταρα → αυξημένη ευαισθησία στον κυκλοφορούντα TNF, μειωμένα επίπεδα sTNFR
 - Διαταραχή σύνδεσης TNF-TNFR
 - Διαταραχή τριτοταγούς δομής TNFR
- Χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη ηλικία έναρξης μεταξύ των συνδρόμων περιοδικού πυρετού.
- Τα πυρετικά επεισόδια διαρκούν από 5 ημέρες – 2 εβδομάδες.
- Συνοδά συμπτώματα: επιπεφυκίτιδα, περικογχικό οίδημα, εξάνθημα, κοιλιακό άλγος, μεταναστευτική μυαλγία, μονοαρθρίτιδα
- Θεραπεία κατά το επεισόδιο: κορτικοειδή, NAIDs
 - Σε συχνά επεισόδια: αναστολή IL-1, etanercept

FMF vs TRAPS

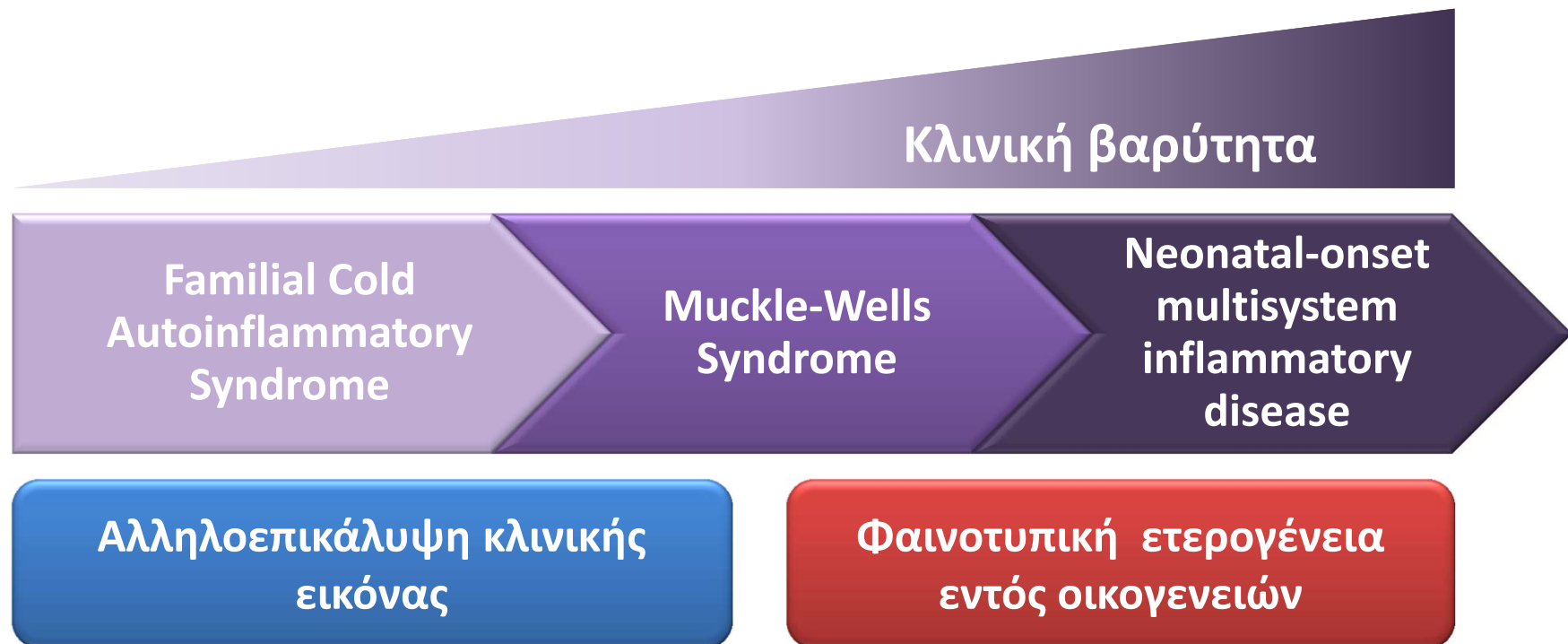


Κρυοπυρηνοπάθειες (Cryopyrin-associated Periodic Syndromes)



- Σπάνια νοσήματα: Επίπτωση: 1-2 /εκατομμύριο στη Δυτική Ευρώπη και στις ΗΠΑ
- Όλα τα CAPS οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *CIAS1* (*NLRP3*) το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NALP3
 - Αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα, gain-of-function mutations
- Καθημερινά συμπτώματα
 - Γενικευμένο κνιδωτικό εξάνθημα, γριποειδής συνδρομή, επιπεφυκίτιδα, κεφαλαλγία, καταβολή
- Μακροπρόθεσμες επιπλοκές
 - Νευροαισθητήρια κώφωση, παραμορφώσεις οστών και αρθρώσεων, βλάβη ΚΝΣ – απώλεια οράσεως, αμυλοείδωση AA – νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος.

Κλινικά σύνδρομα CAPS

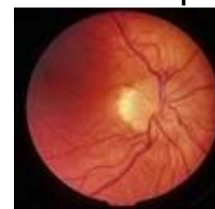


CAPS: ένα φάσμα σπάνιων αλλά βαριών και καταστροφικών χρονίων καταστάσεων



Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

- Η λιγότερο βαριά μορφή CAPS
- Διαλείποντα επεισόδια εξανθήματος, πυρετού, αρθραλγίας και καταβολής
- Πυροδοτείται από έκθεση σε ψύχος



Muckle Wells Syndrome (MWS)

- Πυρετός, αρθραλγία, επιπεφυκίτιδα, ημικρανία, προοδευτική βαρηκοΐα
- Αμυλοείδωση (25%)
- Πυροδοτείται από ψύχος, stress και άσκηση

Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disorder (NOMID/CINCA)

- Χρόνια μηνιγγίτιδα – κώφωση, οπτικές και νοητικές διαταραχές
- Καταστροφική αρθρίτιδα
- Αμυλοείδωση
- Θνητότητα 20% στην παιδική ηλικία

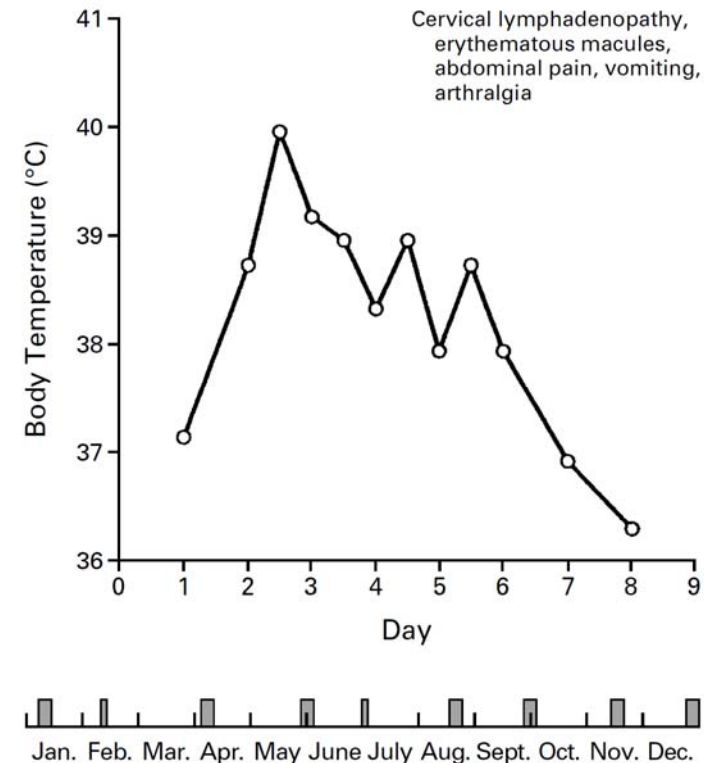
Λιγότερο βαριά

Εξαιρετικά βαριά

Hyperimmunoglobulin D syndrome (*Mevalonate kinase deficiency – MKV*)



- Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο *MVK* (mevalonate kinase) με μείωση (αλλά όχι εξαφάνιση) της δραστηριότητας του ενζύμου
 - Συμμετοχή στην παθογένεση ?
 - Πιθανή εκτροπή μεταβολικών οδών προς παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Επεισόδια πυρετού διάρκειας 3-7 ημερών
- Ρίγος, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, κοιλιακό άλγος, έμετοι, διάρροια.
- Αυξημένα επίπεδα IgD (>100 IU/mL) & IgA.



Πυογόνα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα



- PAPA: **P**ygogenic sterile **A**rthritis, **P**ygoderma gangrenosum, and **A**cne
 - Μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης PSTPIP1 αυξάνουν της σύνδεσή της με την πυρίνη,
- CRMO (**C**hronic **R**elapsing **M**ultifocal **O**steomyelitis): οστικά άλγη, λυτικές βλάβες, φλεγμονώδη διηθήματα οστών με αρνητικές καλλιέργειες, πυρετός
 - Σε παιδιά - Απάντηση σε NSAID
 - Δεν έχει εντοπιστεί η γενετική βλάβη
- SAPHO (**S**ynovitis, **A**cne, **P**ustulosis, **H**yperostosis, **O**steitis)
 - Παρεμφερές σύνδρομο με την CRMO
 - Σε ενήλικες
 - Δεν έχει εντοπιστεί η γενετική βλάβη
- Majeed: CRMO και συγγενής δυσερυθροποιητική αναιμία
 - Μεταλλάξεις στο γονίδιο LPIN2 – άγνωστος μηχανισμός

Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)



- Πολυγονιδιακό αυτοφλεγμονώδες νόσημα ?
- Συχνότερο από τα μονογονιδιακά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα
- Ακαθόριστη αιτιολογίας – δεν έχει ταυτοποιηθεί η γενετική βλάβη
- Υποτροπιάζοντα πυρετικά επεισόδια διάρκειας 3-6 ημερών που εμφανίζονται ανά 3-4 εβδομάδες
 - Φαρυγγίτιδα
 - Αφθώδη έλκη στόματος
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Καταβολή
 - Κεφαλαλγία
 - Ήπιο κοιλιακό άλγος

***NOD2*-associated autoinflammatory disease: a large cohort study**



Qingping Yao¹, Min Shen¹, Christine McDonald², Felicitas Lacbawan³,
Rocio Moran⁴ and Bo Shen⁵

Abstract

Objective. The aims of the study were to characterize the genotype profile of nucleotide-binding oligo-

Rheumatology key messages

- Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (*NOD2*)-associated autoinflammatory disease is an emerging entity.
- *NOD2*-associated autoinflammatory disease has a phenotypic and genotypic profile distinct from that of Crohn's disease.
- *NOD2*-associated autoinflammatory disease is a genetically complex multisystem disease and may be more common than previously thought.

NAID patients were non-Jewish whites and 69% were women. The median age at onset was 33.5 years and the median disease duration at diagnosis was 10.7 years. NAID was sporadic in 93% of cases. Patients typically presented with periodic fever, dermatitis and inflammatory arthritis. As compared with the *NOD2* variant-negative patients, the skin disease more typically manifested as erythematous patches or plaques on the trunk. Oligopolyarthritides/arthritis was common, with characteristic distal lower extremity swelling. Associated *NOD2* variants were primarily IVS8⁺¹⁵⁸ or compound IVS8⁺¹⁵⁸ and R702W.

Conclusion. This study underscores the *NOD2* genotype association with NAID, which is a genetically complex multisystem disorder. It differs phenotypically from Crohn's disease with a distinct genotype profile. This disease may be more common than initially thought.

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα: Τι πρέπει να θυμάστε



- Οφείλονται σε διαταραχή στους μηχανισμούς έναρξης της φλεγμονής από το σύστημα της εγγενούς ανοσίας
 - Δεν έχουν αυτοαντισώματα
- Μονογονιδιακά, κληρονομούμενα
- Συχνότερα: Οικογενής μεσογειακός πυρετός
 - Νέο (και συχνό) σύνδρομο: NOD-2 Associated Autoinflammatory Disease (NAID)
- Μπορεί να εκδηλωθούν και στην ενήλικη ζωή
- Κλινικά σύνδρομα: περιοδικοί πυρετοί, εξάνθημα, αρθρίτιδα, ορογονίτιδα, λεμφαδενοπάθεια



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ !

23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»