



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ  
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ



Βασιλική Λαμπροπούλου  
Ειδικευόμενη Παθολογίας  
Α' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Αλεξανδρούπολης

Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

# Συμπτωματολογία Εισόδου

- Ασθενής άνδρας 41 ετών παραπέμφθηκε από τη Νευρολογική κλινική για την εκτίμηση **υποτροπιαζόντων επεισοδίων πυρετού**
- Χαρακτηριστικά του πυρετού:
  - Έναρξη από **ηλικίας ~6 μηνών**
  - Σχεδόν **καθημερινά**, απογευματινές ώρες με έντονη συνοδό **καταβολή**, διάχυτο ερυθματώδες **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
- ΦΑ: Φιγκολιμόδη, μπακλοφένη, πρεγκαμπαλίνη, παροξετίνη, καντεσαρτάνη, πραβαστατίνη, αλφακαλσιδόλη, ασβέστιο, Βιταμίνη Β1, Β6, Β12
- Οικογενειακό Ηx: χωρίς ανάλογες εκδηλώσεις

# Φυσική Εξέταση

- Ζωτικά Σημεία : ΑΠ 130/80mmHg, Σφύξεις ~75/1', Θ 36,7°C, SpO2 98% (21% O<sub>2</sub>)
- Δέρμα: κφ
- S1,S2 : ρυθμικοί ευκρινείς χωρίς φυσήματα
- Αναπνευστικό ψιθύρισμα: ομότιμο άμφω
- Κοιλιά : ΜΕΑ, ήπαρ-σπλήνας αψηλάφητα
- Λεμφαδένες : αψηλάφητοι
- 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**

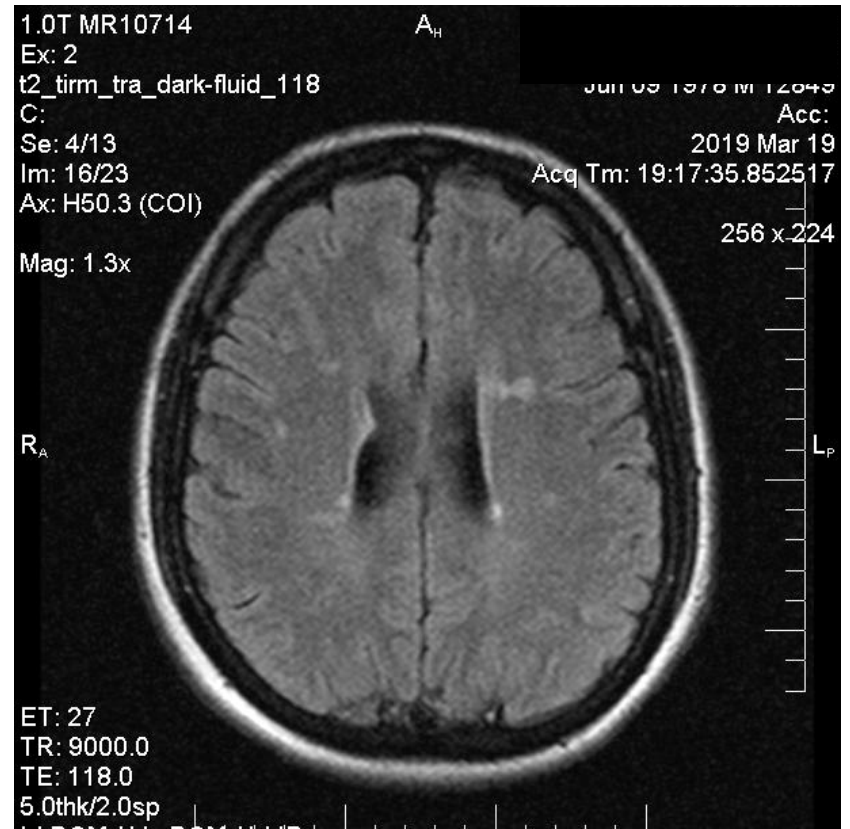
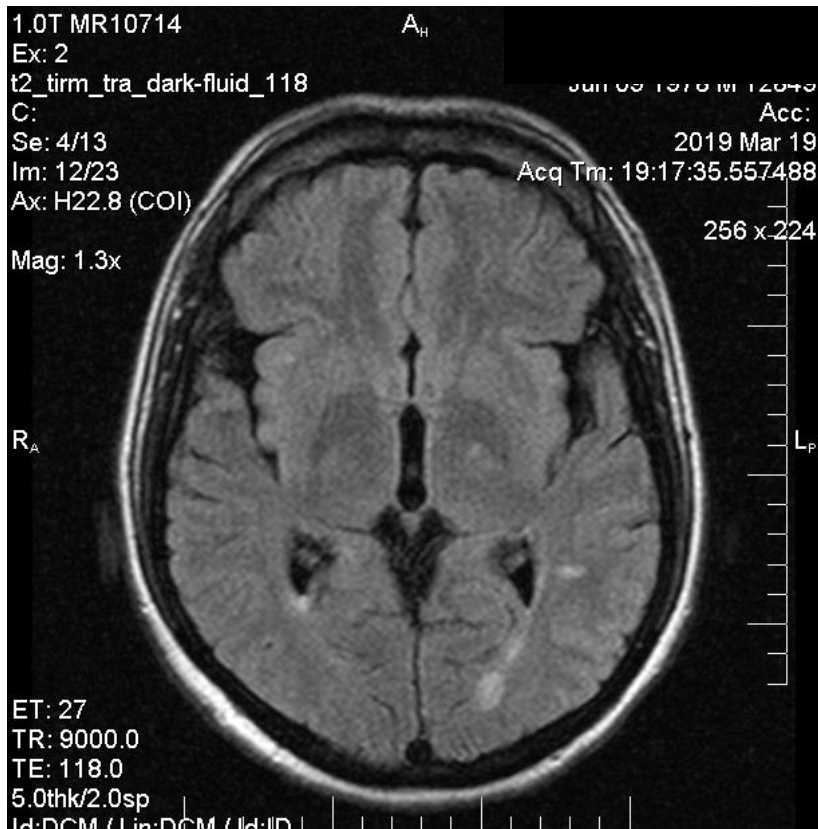


# Εργαστηριακά ευρήματα

- WBC 6200/ $\mu$ L, (NEUT 5200/ $\mu$ L, LYM 0,550/ $\mu$ L, MONO 0,300/ $\mu$ L)
- HCT 38,4%, HB 12,3g/dL MCV 91,6fL, MCHC 29,4g/dL
- PLT 333000/ $\mu$ L
- **TKE 58mmHg, CRP 7,17mg/dL**
- Βιοχημικές: κφ
- Γενική ούρων: κφ

# Απεικονιστικός έλεγχος

- **A/A θώρακος:** χωρίς στοιχεία ενεργού πνευμονικής νόσου
- **U/S άνω κοιλίας:** πολύποδες χοληδόχου κύστης
- **MRI εγκεφάλου:** πολλαπλές εστίες απομυελίνωσης (κεντρική και υποφλοιώδης λευκή ουσία, καλύπτρα, γέφυρα, ΔΕ παρεγκεφαλικό σκέλος χωρίς ανάδειξη εμπλουτισμού)



# Ο ασθενής είχε εξετασθεί σε πολλά κέντρα και είχε υποβληθεί σε διάφορες εξετάσεις

- RF (-), Anti-CCP (-)
- ANA (-)
- Δείκτες HBV, HCV (-)

	Ευρήματα ασθενούς	Φυσιολογικά ευρήματα	Μονάδες
IgG ENY	9,50	0.50 - 6.10	mg/dl
IgG ορού	1390	700 - 1600	mg/dl
Αλβουμίνη ENY	23,60	10 - 35	mg/dl
Αλβουμίνη ορού	4500	3500 - 5200	mg/dl
Δείκτης αλβουμίνης (Alb ENY / Alb ορού) x 1000	5,2	<10	
Δείκτης IgG (IgG ENY:IgG ορού) / (Alb ENY:Alb ορού)	1,3	<0.65	
ΟΛΙΓΟΚΛΩΝΙΚΕΣ ΤΑΙΝΙΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (ΟΛΙΓΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ - μέθοδος ισοηλεκτρικής εστίασης και WESTERN BLOT)	0+2(+)	(-)	

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.



# Προηγούμενες Θεραπείες

- Με τη διάγνωση νόσου Still είχε λάβει:
  - Γλυκοκορτικοειδή σε διάφορα σχήματα: βελτίωση, αλλά σ. Cushing)
  - Συμβατικά συνθετικά DMARDs: MTX, CsA, HCQ, CYC: χωρίς ανταπόκριση

# Διαγνωστικό πρόβλημα

- Κλινική εικόνα που μοιάζει με κρυοπυρινοπάθεια (Muckle-Wells)
- Αλλά χωρίς μετάλλαξη
- Και η MS;



# Πρόκληση με έκθεση στο ψύχος





# Θεραπευτική δοκιμή

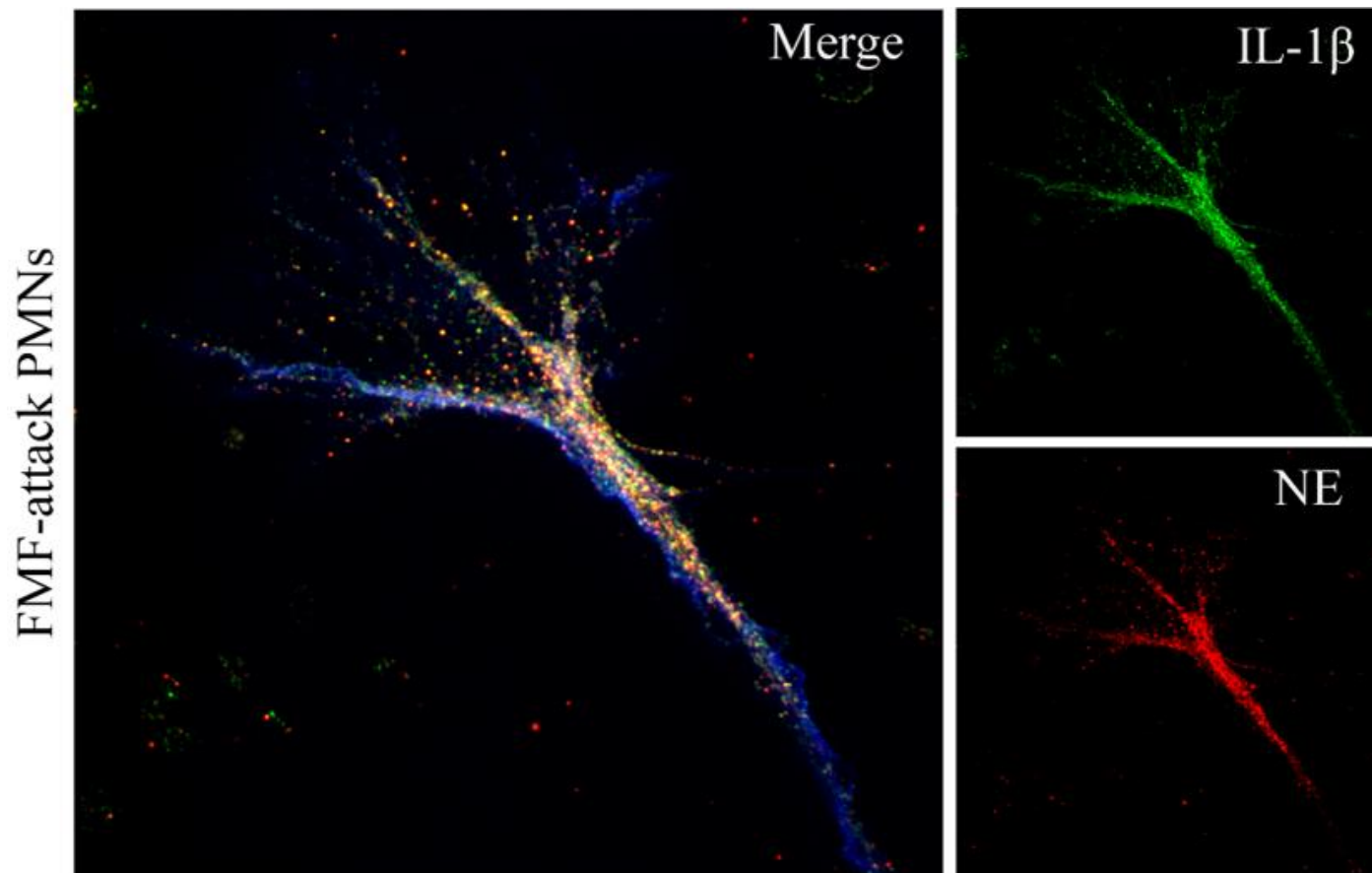
- Διακοπή φιγκολιμόδης και
- **Χορήγηση anakinra** στη διάρκεια της κρίσης και καθημερινά
  - Ταχύτερη ύφεση της κρίσης
  - Αποτροπή εμφάνισης νέων κρίσεων παρά τις δοκιμασίες πρόκλησης
  - 21ημέρες μετά, ο ασθενής δεν παρουσίασε νέο επεισόδιο, πρωτοφανές στη ζωή του
  - Δεν υπήρξε επιδείνωση της MS ούτε διαταραχή των λευκοκυττάρων από την αλληλεπίδραση φιγκολιμόδης & anakinra

20ή ημέρα



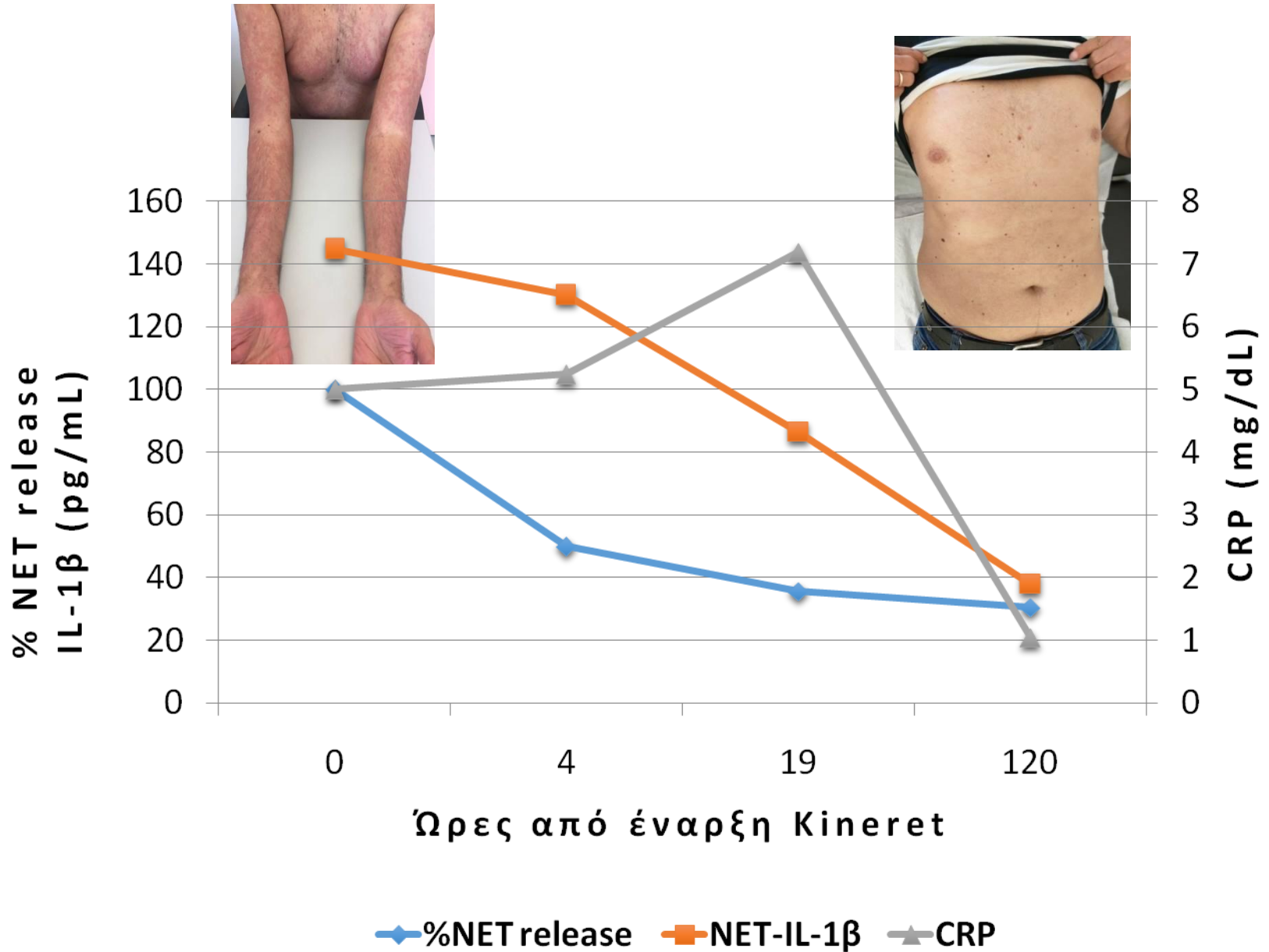
# Neutrophil extracellular traps regulate IL-1 $\beta$ -mediated inflammation in familial Mediterranean fever

Eirini Apostolidou,<sup>1,2</sup> Panagiotis Skendros,<sup>1,2</sup> Konstantinos Kambas,<sup>1</sup> Ioannis Mitroulis,<sup>3</sup> Theocharis Konstantinidis,<sup>1</sup> Akrivi Chrysanthopoulou,<sup>1</sup> Konstantinos Nakos,<sup>4</sup> Victoria Tsironidou,<sup>1</sup> Maria Koffa,<sup>4</sup> Dimitrios T Boumpas,<sup>5,6</sup> Konstantinos Ritis<sup>1,2</sup>



Apostolidou E, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:269–277.

# Λειτουργικές δοκιμασίες στα PMNs *ex vivo*



## CLINICAL SCIENCE

# Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers

**CAPS**

Presence of a *confirmatory NLRP3 genotype\** and *at least one* among the following:

- ▶ Urticarial rash.
- ▶ Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis).
- ▶ Neurosensorial hearing loss.

OR

Presence of *not confirmatory NLRP3 genotype†* and *at least two* among the following:

- ▶ Urticarial rash.
- ▶ Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis).
- ▶ Neurosensorial hearing loss.



Sensitivity: 1

Specificity: 1

Accuracy: 1



# Expanding spectrum of neurologic manifestations in patients with *NLRP3* low-penetrance mutations

OPEN

**Table 1** Clinical characteristics of the 17 *NLRP3* mutation-positive patients

Patient no./age, y/sex/origin	Age at onset of CAPS, y	Prior diagnosis	Systemic CAPS symptoms	Neurologic manifestation of CAPS	Neurologic manifestations		Elevation of inflammatory markers	CSF	Therapy for CAPS	Mutation	Family history
					MS	MRI					
9/62/F/C	29	Fibromyalgia	Arthralgias, myalgias, uveitis, abdominal pain, aphthous ulcers	Migraine	Yes	MS pathology, subcortical atrophy	SAA, IgM	OCB, mild pleocytosis	Anakinra, GCs, NSAD	V198M (+/-)	Unremarkable
10/42/M/C	39	NA	Recurrent urticarial rash, bursitis, tendinitis	None	Yes	MS pathology	SAA, CRP	OCB, mild pleocytosis	None	V198M (+/-)	Daughter with recurrent urticarial rash
11/49/F/C	36	Fibromyalgia	Recurrent urticarial rash, arthralgias, myalgias, conjunctivitis	None	Yes	MS pathology	None	OCB, mild pleocytosis	Intermittent low-dose GCs and NSAD	Q703K (+/-)	Unremarkable
12/35/F/C	33	NA	Arthralgias, uveitis	CN affection: VIII with tinnitus and hypacusis	Yes	MS pathology	SAA	OCB, normal cell count	NSAD	Q703K (+/-)	Aunt, grandmother with arthralgias; mother with MS; all Q703K (+/-)
13/34/M/C	16	NA	Fever, arthralgias, myalgias	Migraine with aura	Yes	MS pathology	None	OCB, mild pleocytosis	None	Q703K (+/-)	Mother with MS Q703K (+/-)
14/21/M/C	13	NA	Adolescent arthritis, uveitis	Tension-type headache, tinnitus left ear	Yes	MS pathology	None	OCB, mild pleocytosis	NSAD, GCs	Q703K (+/-)	Mother: arthralgias, fever; brother: deafness Q703K (-/-)
15/50/F/C	43	Somatoform disorder	Recurrent maculopapular rash, arthralgias, recurrent lymphadenitis, abdominal pain and diarrhea, fever flares, aphthous ulcers	CN affection: V with neuralgia, VIII with unilateral SNLH; tension-type headache	Yes	WML	Leukocytosis	Intrathecal antibodies against measles, rubella, and zoster; mild pleocytosis	Anakinra, NSAD	Q703K (+/-)	Son: Crohn disease Q703K (-/-)
16/48/F/C	29	NA	Arthralgias, uveitis	Migraine with aura	Yes	MS pathology	SAA, IgM	OCB, mild pleocytosis	None	Q703K (+/-)	Daughter with MS
17/39/F/C	NK	NA	Raynaud phenomenon	Migraine	Yes	MS pathology	Leukocytosis	OCB, mild pleocytosis	None	Q703K (+/-)	Unremarkable

**Table 3** Clinical characteristics of mutation-positive patients compared with mutation-negative patients

Clinical characteristics	NLRP3+ (n = 17)	NLRP3- (n = 91)	Significance, uncorrected p value	Significance, corrected p value
CN affection (n = 108)	10/17 (59%);	12/91 (13%);	0.00014	0.00111
	7/8 non-MS patients (88%)	10/47 non-MS patients (21%)	0.00062	0.00501
Headache (n = 108)	11/17 (65%)	29/91 (32%)	0.01400	0.11199
Uveitis/conjunctivitis (n = 108)	6/17 (35%)	10/91 (11%)	0.01907	0.15255
Urticarial rash (n = 108)	7/17 (41%)	10/91 (11%)	0.00531	0.04248
Arthralgias (n = 108)	13/17 (76%)	18/91 (20%)	0.00001	0.00009
Myalgias (n = 108)	8/17 (47%)	3/91 (3%)	0.00001	0.00007
MS (n = 108)	9/17 (53%)	44/91 (48%)	0.79541	6.36327

# Θεραπείες

- Οι περισσότεροι ασθενείς με MS θεραπεύονται με disease-modifying therapies και δεν έλαβαν επιπρόσθετα anti-IL1 για τα CAPS συμπτώματα
- Δυο ασθενείς με MS χωρίς DMT θεραπεύτηκαν με anti-IL1 για τα CAPS συμπτώματα, ενώ η πορεία της MS έμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας για >1 έτος
- 5/9 ασθενείς με MS περιστασιακά λάμβαναν GC για τα CAPS συμπτώματα με μερική όμως ύφεση της συμπτωματολογίας

## Συμπεράσματα

- Οι περιοδικοί πυρετοί μπορεί να εκδηλώνονται με άτυπες ή εφίππεύουσες εικόνες
- Ο γενετικός έλεγχος δεν είναι ούτε επαρκής ούτε αναγκαίος για τη διάγνωση
- Εκτός από το γενετικό έλεγχο, υπάρχουν και οι λειτουργικές δοκιμασίες που μπορούν να χρησιμεύσουν διαγνωστικά
- Χρειάζεται προσεκτική εκτίμηση των συμπτωμάτων και κατάλληλη θεραπεία, όταν υπάρχει υψηλή κλινική υποψία

# ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!!!



Χαράλαμπος Παπαγόρας, Επίκουρος Καθηγητής  
Ρευματολογίας ΔΠΘ

Ελένη Μαυράκη, Επιμελήτρια Α' Νευρολογίας  
Παναγιώτης Σκένδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής  
Παθολογίας ΔΠΘ

Κωνσταντίνος Ρίτης, Καθηγητής Παθολογίας ΔΠΘ

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
Νευρολογική Κλινική ΕΣΥ

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

