

Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα και IL-1β

Αντωνία Ελέζογλου, MD, BSc, PhD

Επιμελήτρια Α΄ Ρευματολόγος

Ρευματολογική Κλινική «Ασκληπιείον Βούλας»

Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα:

ο πυρετός δεν είναι πάντα σημείο λοίμωξης

Η έννοια της φλεγμονής έχει διευρυνθεί

Έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να προκαλείται και από ενδογενείς διεγέρτες

Διαταραχές στη ρύθμιση της φυσικής μη-ειδικής ανοσίας (innate immunity) οδηγεί σε υπερδραστηριότητα φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα, NK-, T-cells) και κυτταροκινών (TNF-α , IL-1β , IL-17, IL-6) και συμπτώματα φλεγμονής

Το **φλεγμονόσωμα** (inflammasome) βασικό κομμάτι της **φυσικής μη-ειδικής ανοσίας** είναι ένα μακρομοριακό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα-φρουρός που παράγει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιδιαίτερα IL-1β

Η κακή ρύθμιση αυτής της φλεγμονώδους οδού έχει εμπλακεί στην παθογένεση σημαντικών και φαινοτυπικά διαφορετικών νόσων , όπως τα σύνδρομα περιοδικού πυρετού νεανικής έναρξης, η ουρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αθηροσκλήρωση, η επιληψία κ.α.

Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα:

ο πυρετός δεν είναι πάντα σημείο λοίμωξης

Τα Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα ή Φλεγμονοσωμοπάθειες ή σύνδρομα που σχετίζονται με την IL-1β χαρακτηρίζονται από:

- υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, δερματικό εξάνθημα, άφθες,
- ορογονίτιδα, αρθρίτιδα, λεμφαδενοπάθεια
- γενικά συμπτώματα συστηματικής φλεγμονής

Συχνά κάποιες γενετικές μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για τη διαταραγμένη ρύθμιση του συστήματος της φυσικής ανοσίας

Η πρόωπη διάγνωση και η θεραπεία με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να ελαττώσει τον κίνδυνο επιπλοκών.

Η διαμόρφωση της έννοιας της αυτοφλεγμονής

1999: Περιγραφή της μετάλλαξης *TNFRSF1A* του TNF-RII (TRAPS)

Ένταξη του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (FMF) στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (μετάλλαξη *πυρίνης*)

2001: Περιγραφή της μετάλλαξης της *κρυοπυρίνης* στο FCAS (Οικογενές Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο εκ Ψύχους) & τα υπόλοιπα σύνδρομα περιοδικού πυρετού που σχετίζονται με την κρυοπυρίνη (CAPS)

Σήμερα, ως αυτοφλεγμονώδη θεωρούνται τα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αυτόματα επεισόδια φλεγμονής, χωρίς υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων ή T-αντιγονοειδικά κύτταρα

Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases

Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism ^a
Hereditary Recurrent Fevers		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Abnormal PSTPIP1 binding to pyrin causing increased IL-1 β activation
Granulomatous Diseases		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	NF- κ B activation disorder
Crohn's disease	Complex (<i>NOD2</i> , <i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i>)	NF- κ B activation disorder
Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1 α and IL-1 β
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex (<i>SLC2A9/GLUT9</i> , <i>ABCG2</i>)	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation
Complement Disorders		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CFH</i> (complement factor H), <i>MCP</i> (CD46), <i>CFI</i> (complement factor I), <i>CFB</i> (complement factor B)	Abnormal regulation of C3b
Age-related macular degeneration	Complex, <i>CFH</i>	Impaired inactivation of C3b
Vasculitis		
Behçet's disease	Complex	Unknown
Macrophage Activation Syndromes		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<i>UNC13D</i> (Munc13-4), <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>STX11</i> (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation
Secondary HLH	Complex	Unknown
Storage Diseases		
Gaucher's disease	<i>GBA</i> (acid β -glucosidase)	Unknown
Atherosclerosis?	Complex	Unknown
Fibrosing Diseases		
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation

Κληρονομικά και Μη-Κληρονομικά Νοσήματα

Το κοινό υπόβαθρο φαίνεται να είναι ο κομβικός ρόλος της IL-1 β

Κληρονομικά Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Νόσος	Χαρακτηριστικά	Συμπτώματα	Γονίδιο/χρωμόσωμα Κληρονομικότητα
CAPS FCAS MWS NOMID/CINCA*	Συνήθως Νεογνική έναρξη Κρυο-επαγόμενα συμπτώματα ή και καθημερινά συμπτώματα	Κώφωση, Επιπεφυκίτιδα Κνιδωτικές βλάβες Οίδημα οπτικής θηλής Αρθραλγία, μονοαρθρίτιδα	<i>NLRP3/NALP3</i> (1q44) Αυτοσωμική κυρίαρχη * σποραδική
Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF)	Κρίσεις 1–3 ημερών Ανταπόκριση σε κολχικίνη	Ερυσιπελατοειδές ερύθημα Μono-η όλιγο-αρθρίτιδα (κάτω άκρα), Κοιλιαλγία Άσηπτη περιτονίτιδα > 85%	<i>MEFV</i> /πυρίνη (16p13.3) Αυτοσωμική <u>«εξασθενητική»</u>
Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον sTNF-R (TRAPS)	Κρίσεις 1-4 εβδομάδες Ανταπόκριση σε υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή	Μεταναστευτικές μυαλγίες ή σοβαρή μυαλγία Εξάνθημα, Επιπεφυκίτιδα Περικογχικό οίδημα Mono- ή όλιγο-αρθρίτιδα Συχνά σοβαρή κοιλιαλγία	<i>TNFRSF1A/TNFR</i> (12p13.2) Αυτοσωμική κυρίαρχη ή σποραδική
Σύνδρομο αυξημένης IgD (HIDS)	Υποτροπιάζοντα επεισόδια διάρκειας αρκετών ημερών Επάγεται από εμβολιασμό Ποσοτικά αυξημένη IgD	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Επιπεφυκίτιδα, Αρθραλγία Λεμφαδενοπάθεια Σοβαρή κοιλιαλγία με έμετο	<i>MVK</i> /μεβαλονική κινάση (12q24) Αυτοσωμική <u>«εξασθενητική»</u>

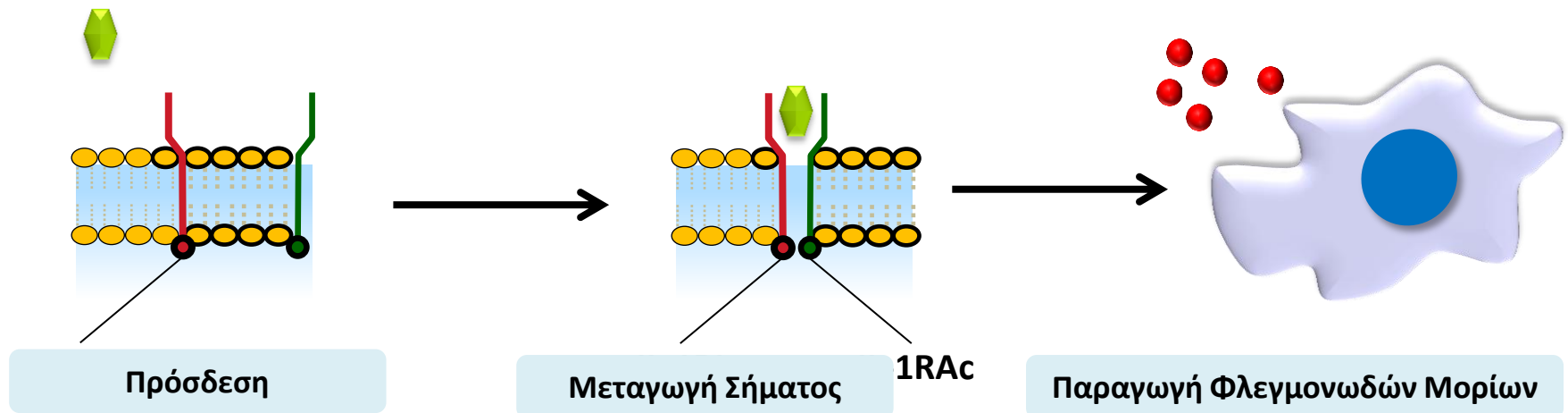
Η IL-1β: ταυτότητα και βασικός μηχανισμός δράσης

Απομονώθηκε ως πυρετογόνος παράγοντας

Κυτταροκίνη, η πρώτη ιντερλευκίνη, το αρχικό μέλος της οικογένειας της IL-1 που σήμερα αριθμεί 11 μέλη

Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα

Δρα σε πολλαπλά κύτταρα-στόχους με πλειοτροπική δράση



Η Δράση της IL-1

Ενδοθηλιακά κύτταρα

Επάγει την έκφραση της IL-6 και των μορίων προσκόλλησης

Κύτταρα υποθαλάμου

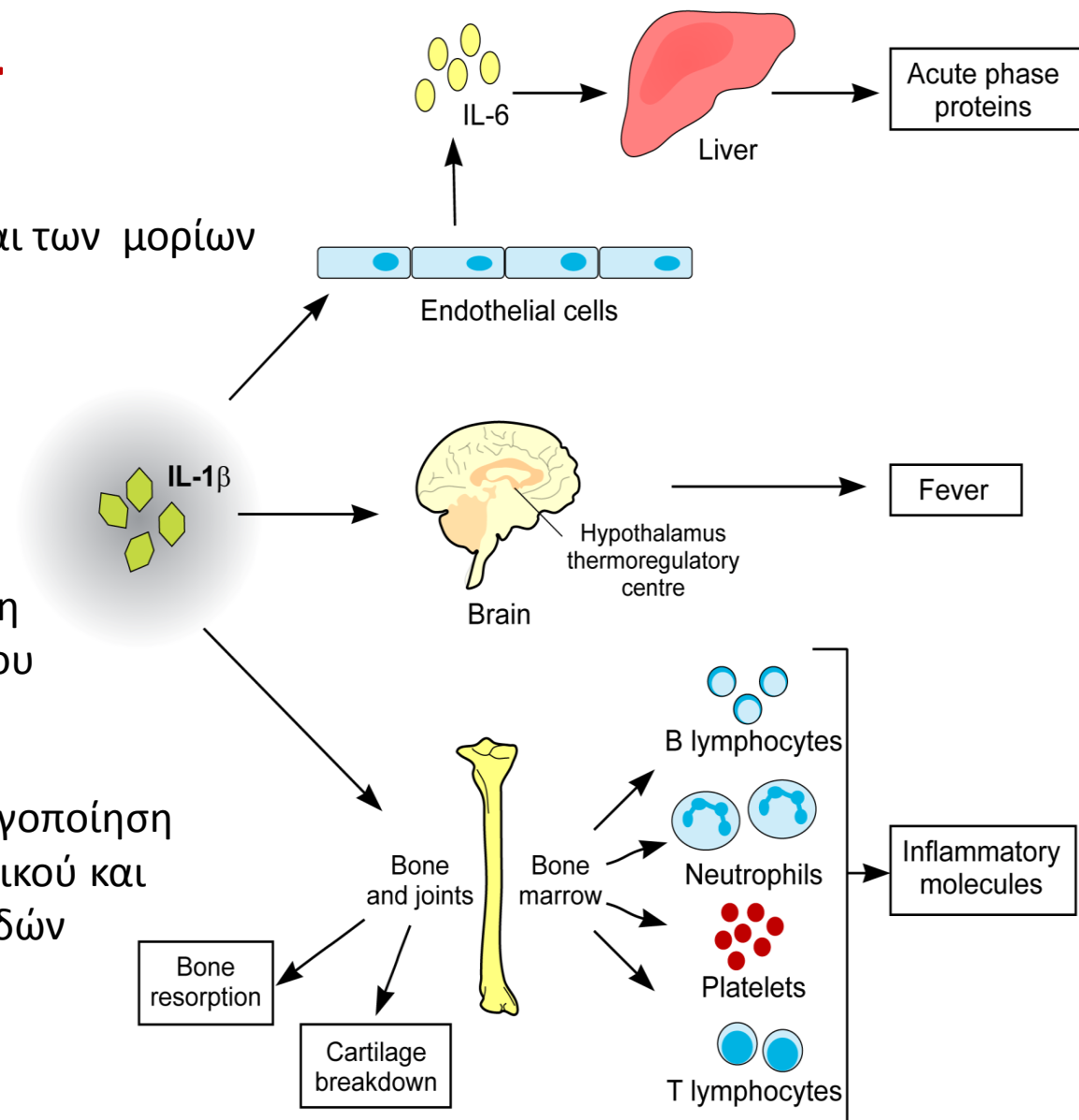
Πυρετός, Υπεραλγησία

Οστά

Επάγει την οστική απορρόφηση και την αποδόμηση του χόνδρου

Μυελό των οστών

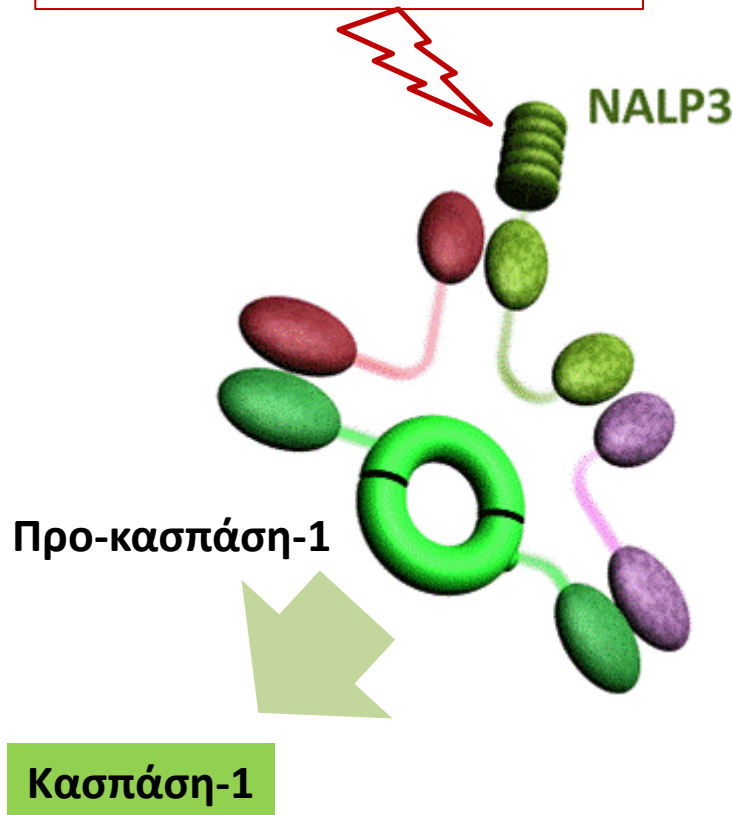
Επάγει την παραγωγή και ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και την απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων



Ρόλος του φλεγμονοσώματος της NALP3

Η παραγωγή IL-1 β από μονοκύτταρα και μακροφάγα

ΑΤΡ, βακτηριακές ή ιοϊκές πρωτεΐνες, κρύσταλλοι ή άλλα ερεθιστικά μόρια



Η NALP3 ενεργοποιείται από φλεγμονώδη ερεθίσματα, ξεδιπλώνεται και οδηγεί στο σχηματισμό ενός συμπλόκου πρωτεϊνών (NACHT, PYD, NOD, CARD, FIIND).

Το **φλεγμονόσωμα** ενεργοποιεί την κασπάση-1, η οποία διασπά την προ-IL-1 β σε ενεργή IL-1 β που εκκρίνεται από το κύτταρο

βακτήρια, ιοί, ATP, άλλα ερεθίσματα



Φλεγμονόσωμα

Κρύσταλλοι ουρικού
μονοατρίου

LRR

FIIND

NOD

CARD

CARD

Caspase

Caspase

PYD

PYD

CARD

CARD

Ενεργοποίηση της Κασπάσης-1

Caspase

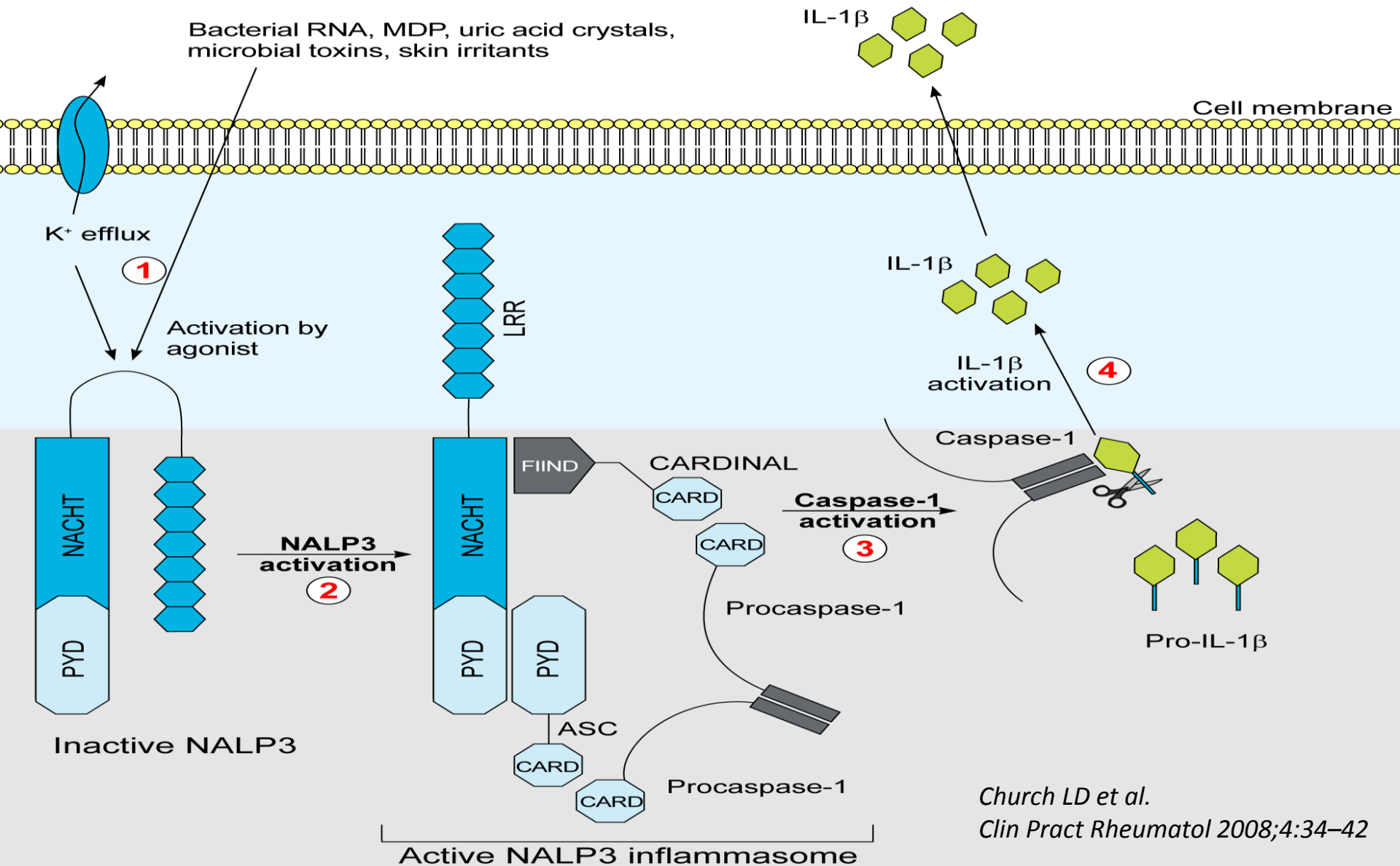
Caspase

Πρωτεολυτική διάσπαση της προ-IL-1 β

Απελευθέρωση
IL-1 β

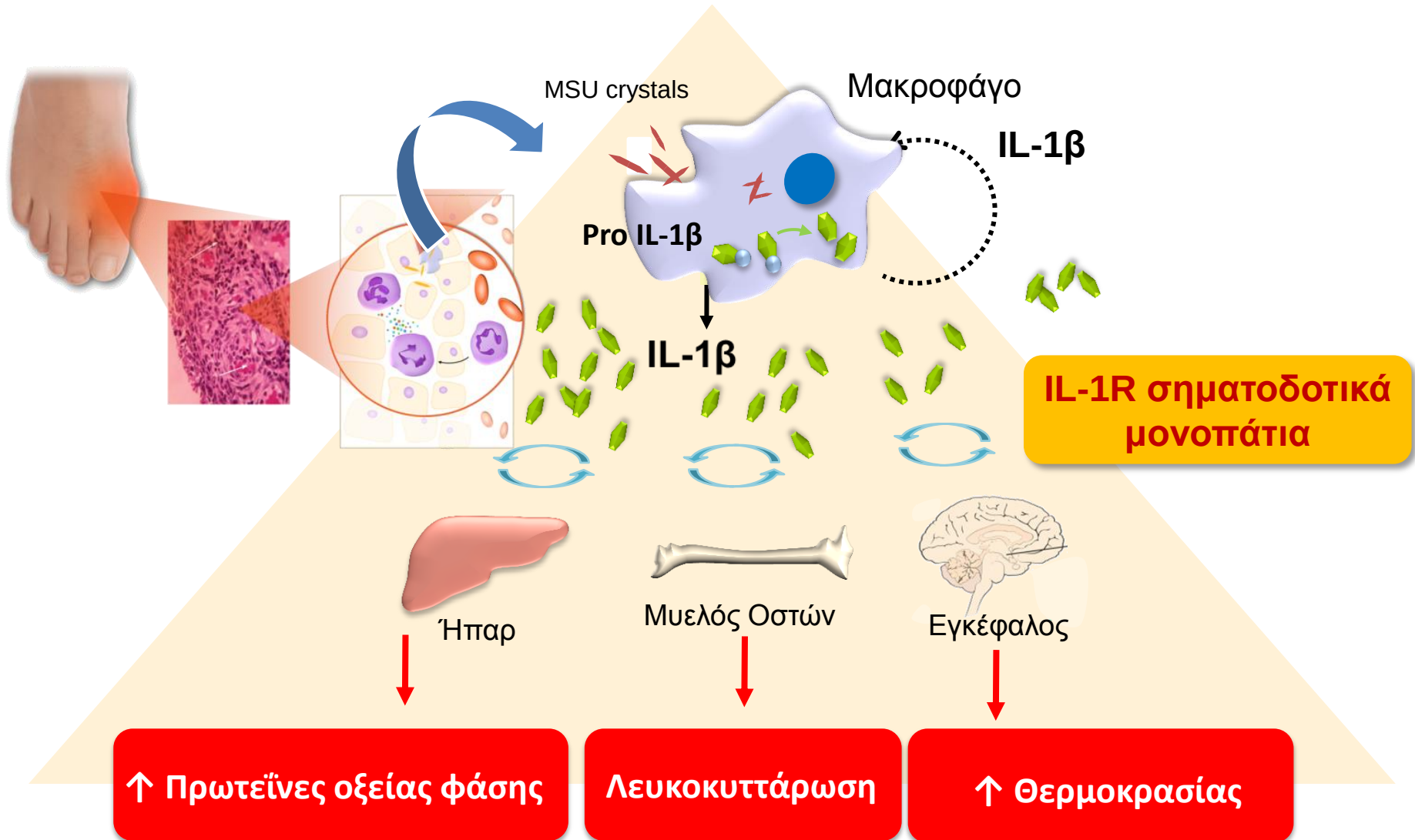
Φλεγμονή

Φλεγμονόσωμα NALP3 και απελευθέρωση IL-1 β



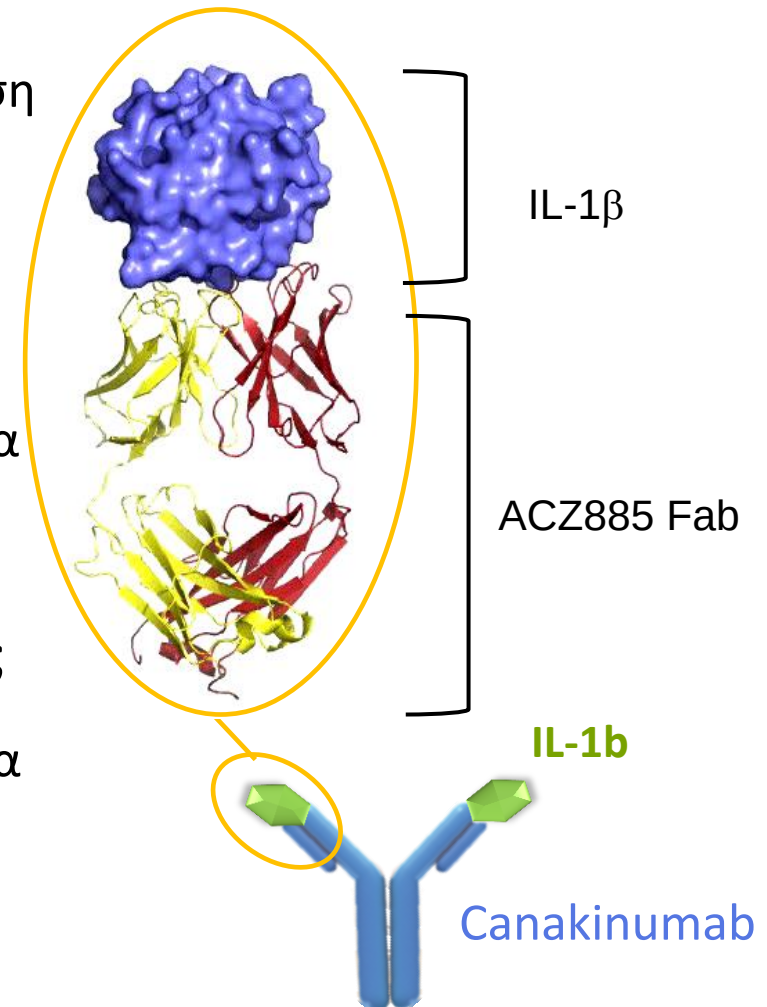
Δράσεις IL-1β

Η IL-1β δρα συστηματικά επάγοντας τον καταρράκτη της φλεγμονής



Canakinumab: πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1/κ αντίσωμα έναντι της IL-1β

- Συνδέεται με υψηλή συγγένεια στην ανθρώπινη IL-1β και αποκλείει τη σύνδεση της με τους υποδοχείς
- Μακρά ημίσεια ζωή: 21–28 μέρες¹
- Δεν αλληλεπιδρά με IL-1α ή IL-1Ra
- Οκτώβριος 2009 έγκριση για τη θεραπεία του CAPS ^{2,3}
- Φεβρουάριος 2013 έγκριση για τη θεραπεία της **οξείας ουρικής αρθρίτιδας**
- Σεπτέμβριο 2013 έγκριση για τη θεραπεία της Συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδος (**SJIA**)



1. Church LD, McDermott MF. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6:831-41.

2. Ilaris® (canakinumab) Summary of Product Characteristics. Novartis Pharmaceuticals. October 2011. 3. Ilaris® (canakinumab) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals. October 2012. 4. Alten R, et al. Arthritis Res Ther. 2008;10:R67.

Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases		
Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism ^a
Hereditary Recurrent Fevers		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Idiopathic Febrile Syndromes		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation
Pyogenic Disorders		
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Abnormal PSTPIP1 binding to pyrin causing increased IL-1 β activation
Granulomatous Diseases		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	NF- κ B activation disorder
Crohn's disease	Complex (<i>NOD2</i> , <i>ATG16L1</i> , <i>IRGM</i>)	NF- κ B activation disorder
Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1 α and IL-1 β
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
Metabolic Disorders		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex (<i>SLC2A9/GLUT9</i> , <i>ABCG2</i>)	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation
Complement Disorders		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CFH</i> (complement factor H), <i>MCP</i> (CD46), <i>CFI</i> (complement factor I), <i>CFB</i> (complement factor B)	Abnormal regulation of C3b
Age-related macular degeneration	Complex, <i>CFH</i>	Impaired inactivation of C3b
Vasculitis		
Behçet's disease	Complex	Unknown
Macrophage Activation Syndromes		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<i>UNC13D</i> (Munc13-4), <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>STX11</i> (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation
Secondary HLH	Complex	Unknown
Storage Diseases		
Gaucher's disease	<i>GBA</i> (acid β -glucosidase)	Unknown
Atherosclerosis?	Complex	Unknown
Fibrosing Diseases		
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation

Το κοινό μοριακό υπόβαθρο των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων φαίνεται να είναι ο κομβικός ρόλος της IL-1 β

ουρική αρθρίτιδα ?
Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet ?

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Αυτοάνοση νόσος ή Αυτοφλεγμονώδης;

Νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet	Αυτοφλεγμονώδης Νόσοι
Υποτροπιάζοντα Αφθώδη Έλκη Στόματος & Γεννητικών Οργάνων	HIDS
Ακμοειδή Εξανθήματα. Pathergy Test	PAPA
Ραγοειδίτιδα	NOMID, Σύνδρομο Blau, TRAPS
Αρθρίτιδα	HIDS, TRAPS, PAPA, MWS, FMF, Σ.Blau
Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	FMF, NOMID
Ορχεοεπιδιδυμίτιδα	FMF

- αυξημένη & υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης απάντηση, ↑ CRP
- υπερδραστηριότητα ουτεροφίλων, NK, T-cells (Th1, Th17 υποπληθυσμοί)
- ↑ TNF-α, IL-1β και IL-17
- θεραπευτική αντιμετώπιση με αναστολείς TNF

Δυσλειτουργία Φυσικής Ανοσίας

ΟΧΙ ANAs ή ειδικά
αυτοαντισώματα ή
T-κυτταρικά αντιγόνα

N.A-B: Αυτοάνοση νόσος ή Αυτοφλεγμονώδης;

Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: Do we oversimplify a complex disorder?

Στη Ν.Α-Β δεν έχει απομονωθεί αιτιοπαθογόνο ΝΑΒ-γονίδιο ή αυξημένες γενετικές μεταλλάξεις αλληλίων, όπως στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα.

Υποστηρίζεται συσχέτιση της ΝΑΒ με τον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό (FMF) καθώς τα δύο νοσήματα:

- έχουν αρκετές κοινές κλινικές εκδηλώσεις,
- αυξημένη επίπτωση στη λεκάνη της Μεσογείου και
- αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με κολχικίνη.

Γενετικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το γονίδιο MEFV του FMF ίσως αποτελεί γονίδιο επιδεκτικότητας για την Ν.Α-Β.

Yazici H. Intern Rev Immunol 1997;14:1-10

Gul A. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005;4:81-3.

Yazici H, Fresko I. Clin Exp Rheumatol 2005;23 Suppl 38:S1-2.

Direskeneli H. Rheumatology (Oxford). 2006;45(12):1461-5

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΖΕΤ

Φυσική Ανοσία

Μη ειδική self-tolerant φλεγμονή

Επίκτητη Ανοσία

Αυτοδραστική Αυτοφλεγμονή

Έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταρικών
IL-1, IL-8, TNF-α

Ενεργοποίηση
αυτό-καταστροφικών
& κυτταροτοξικών γδ-T

IL-8

Ουδετερόφιλα
Μονοκύτταρα
NK

TNF-α

Ενεργοποίηση
B-κυττάρων

Παραγωγή
AECA

Μοριακή
Μίμηση?

Αγγειϊτιδική Ιστική Βλάβη

Μειωμένη έκφραση CTLA-4, CD86,
PD-L1

Γενετική
Προδιάθεση

HLA B51

↑ MIC-A ?

↑ HSP-60

TNF-Πολύμορφισμοί

↑ ICAM

IL-10

IL-23R-IL-12B2

Διαταραχές
Ορμονών

Περιβαντολογικοί
Παράγοντες

HSV-I

S. sanguis

HSP-65

Μόλυνση

Στοματικές ή

Δερματικές

λοιμώξεις

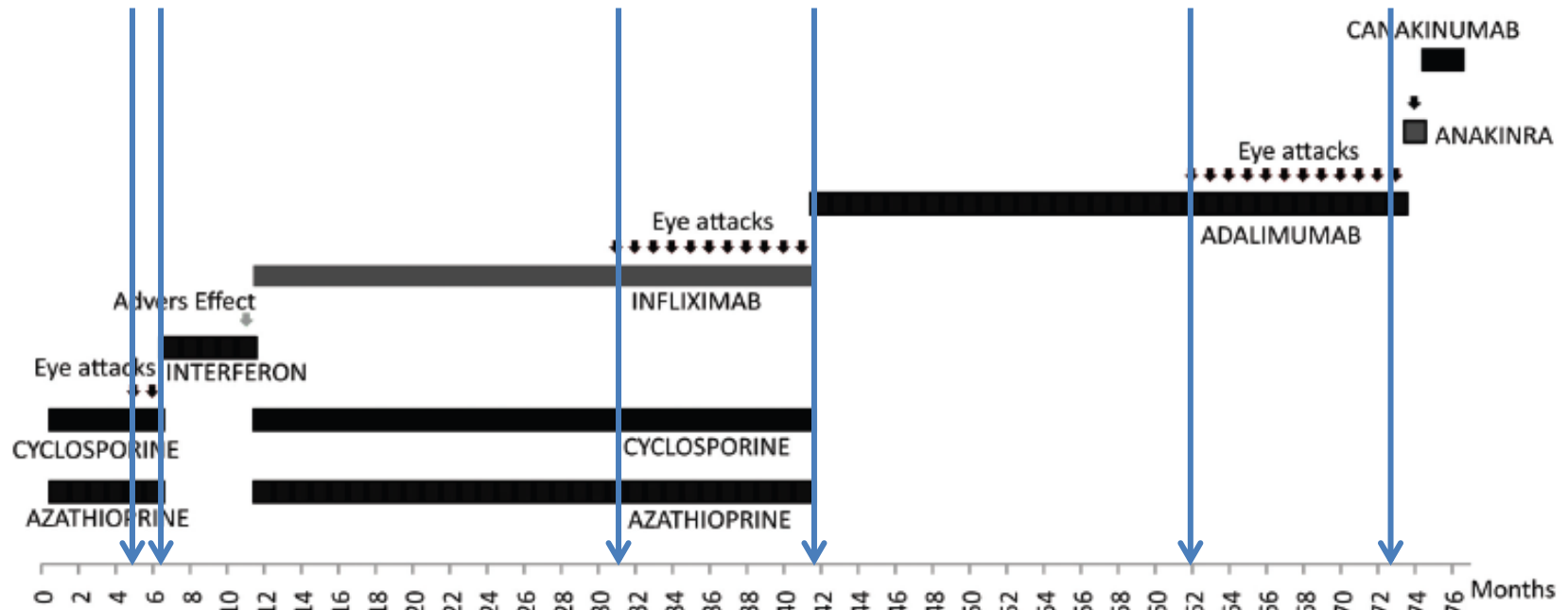
Ψυχικό Stress

**συνιστώσα νόσος
μεταξύ αυτοφλεγμονής
και αυτοανοσίας;**

A 16-year-old girl diagnosed at the age of 9 years: recurrent oral ulcers, erythema nodosum, pathergy test (+), bilateral panuveitis, hypopyon, retinal vasculitis (visual acuity 0.1 and 0.2).

Canakinumab in a patient with juvenile Behçet's syndrome with refractory eye disease

Right eye inflammation resolved (0.4), left eye cataract. Attack-free 8 weeks after a single dose of canakinumab.



3 ασθενείς με αποτυχία σε
στεροειδή, συνδυασμούς
DMARDs & anti-TNF α
Canakinumab 150mg κάθε 6
εβδομάδες για 6-22 μήνες

Case Report

Dermatology 2014;228:211–214

DOI: 10.1159/000358125

Received: November 2, 2013

Accepted after revision: December 18, 2013

Published online: March 12, 2014

Inhibition of Interleukin-1 by Canakinumab as a Successful Mono-Drug Strategy for the Treatment of Refractory Behçet's Disease: A Case Series

Antonio Vitale^a Donato Rigante^b Francesco Caso^{a, c} Maria Giuseppina Brizi^a
Mauro Galeazzi^a Luisa Costa^d Rossella Franceschini^e Orso Maria Lucherini^a
Luca Cantarini^a

^aResearch Center of Systemic Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, Rheumatology Unit, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Siena, ^bInstitute of Pediatrics, Università Cattolica Sacro Cuore, Rome, ^cRheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua, Padua, ^dRheumatology Research Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University Federico II, Naples, and ^eOphthalmology and Neurosurgery Department, University of Siena, Siena, Italy

... canakinumab every 6 weeks might represent an effective mono-drug therapeutic option to treat BD refractory to corticosteroids or other conventional drugs.

Canakinumab στη Νόσο Behcet

Γυναίκα 20 ετών με ενεργή νόσο επί 10ετίας (recurrent oral and genital aphthosis, erythema nodosum, pseudofolliculitis, granuloma annulare, arthritis in knees, ankles and wrists, long-lasting abdominal pain, chronic headache and recurrent fever episodes.) HLA-B51(+) . **↑↑↑SAA levels**

Θεραπείες: Κορτικοειδή, σουλφασαλαζίνη, MTX, CycloA, AZA, LEF, Etanercept, **Infliximab**,
↑↑↑SAA remained during anti-TNF-α treatment. Anakinra normalization SAA levels

Μονοθεραπεία Canacinumab 150mg/8 wks για 16 μήνες

16^{ος} μήνας : εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, ηπαρίνη και Canacinumab 150mg/6 wks

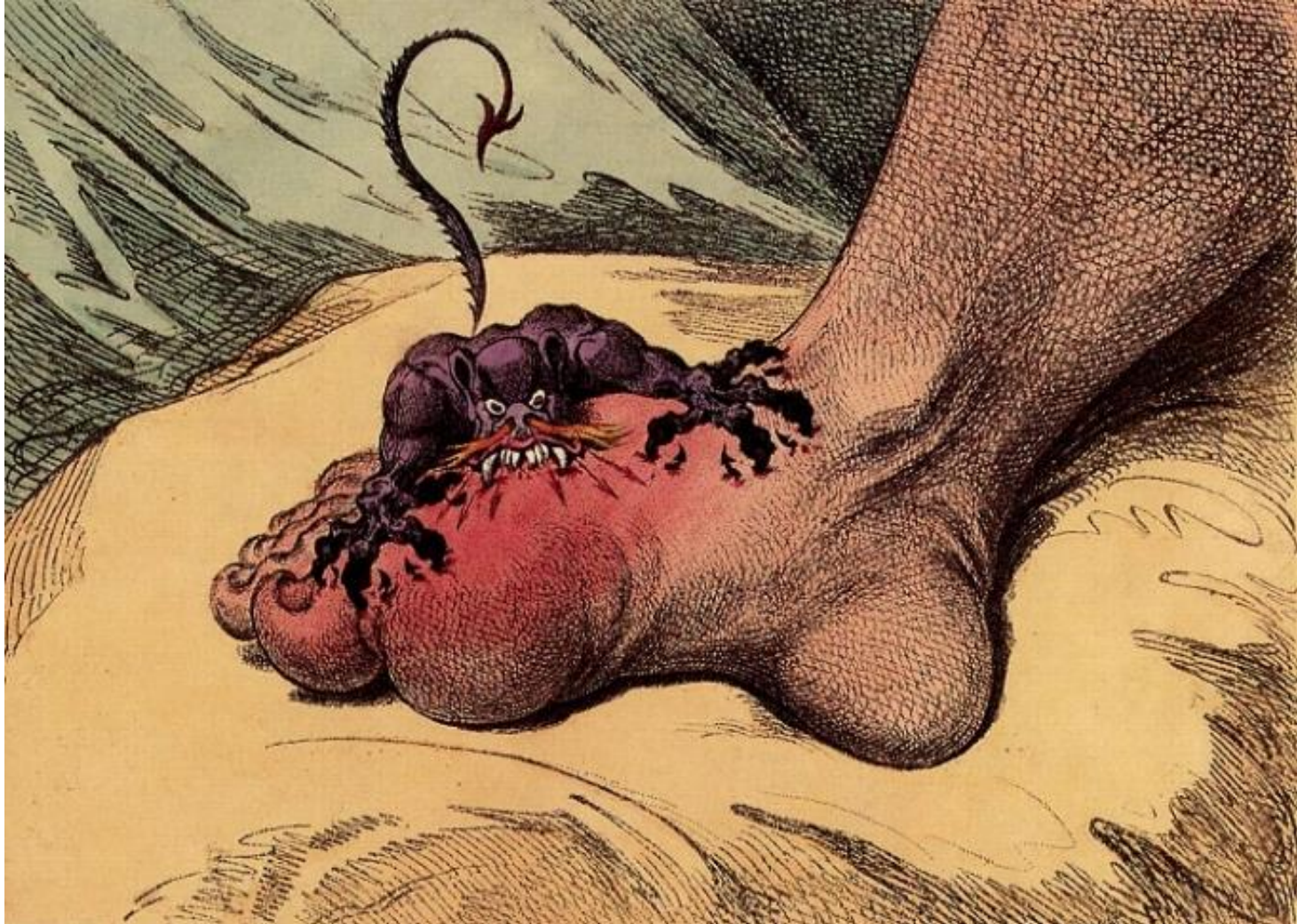
Γυναίκα 41 ετών με ενεργή νόσο επί 8ετίας (recurrent oral and genital ulcerations, headaches, two previous episodes of anterior uveitis, abdominal pain, diarrhea, arthralgia and recurrent odd fever episodes)

Θεραπείες: Κορτικοειδή, MTX , AZA, Etanercept, Adalimumab (4 έτη), αποτυχία Anakinra
Canacinumab 150mg/6 wks για 12 μήνες **? Infliximab**

Άνδρας 47 ετών με ενεργή νόσο επί 4ετίας (recurrent aphthosis, recurrent deep venous thrombosis, pseudofolliculitis, panuveitis in right eye (3 episodes/year), headaches, arthritis (knees, ankles) and recurrent fever. HLA-B51(+)

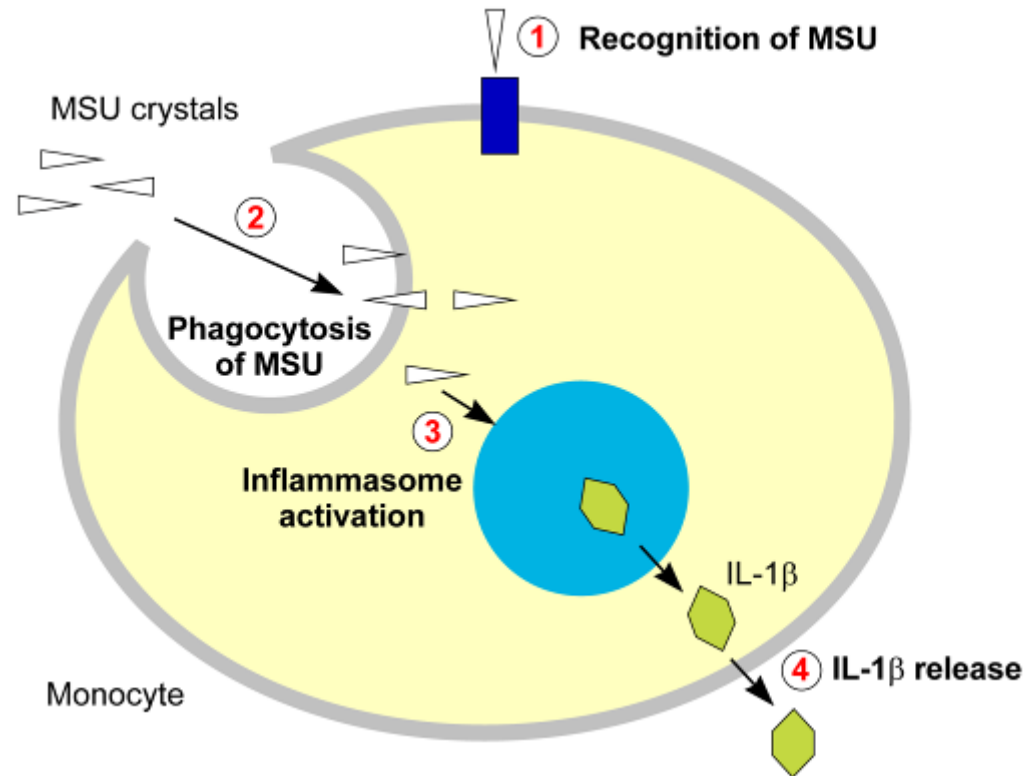
Θεραπείες: Κορτικοειδή, σαλαζοπυρίνη, CycloA, AZA, Anakinra με μικρή ανταπόκριση
Canacinumab 150mg/6 wks για 6 μήνες **? Infliximab**

Ουρική Αρθρίτιδα

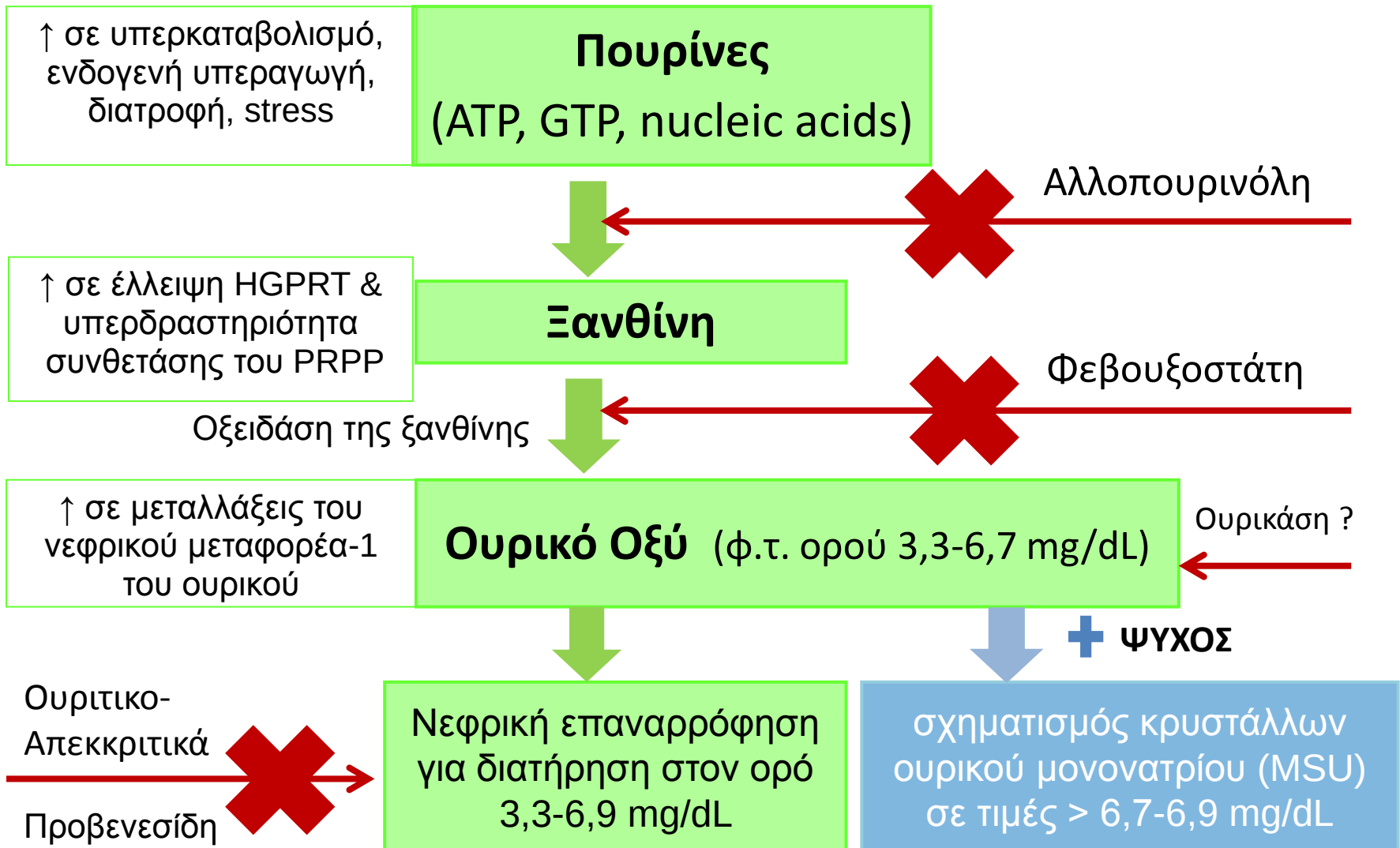


Οι κρύσταλλοι του MSU ενεργοποιούν τη φυσική ανοσιακή απάντηση

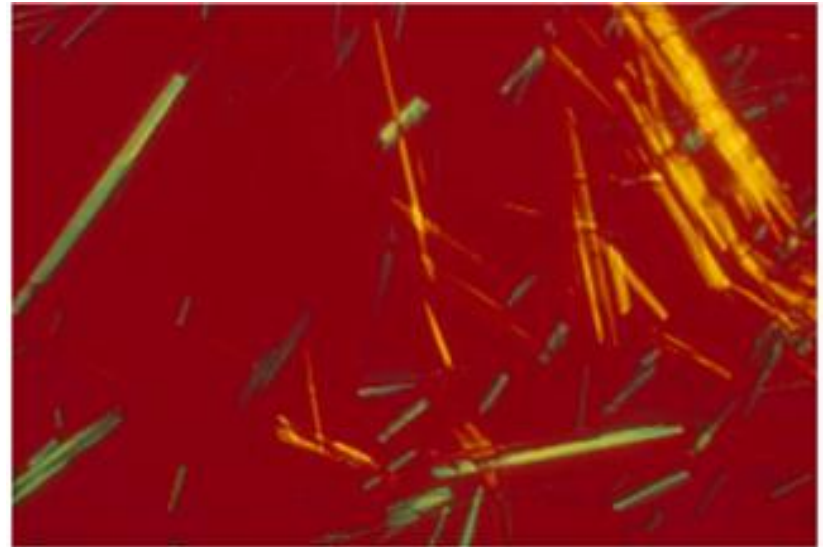
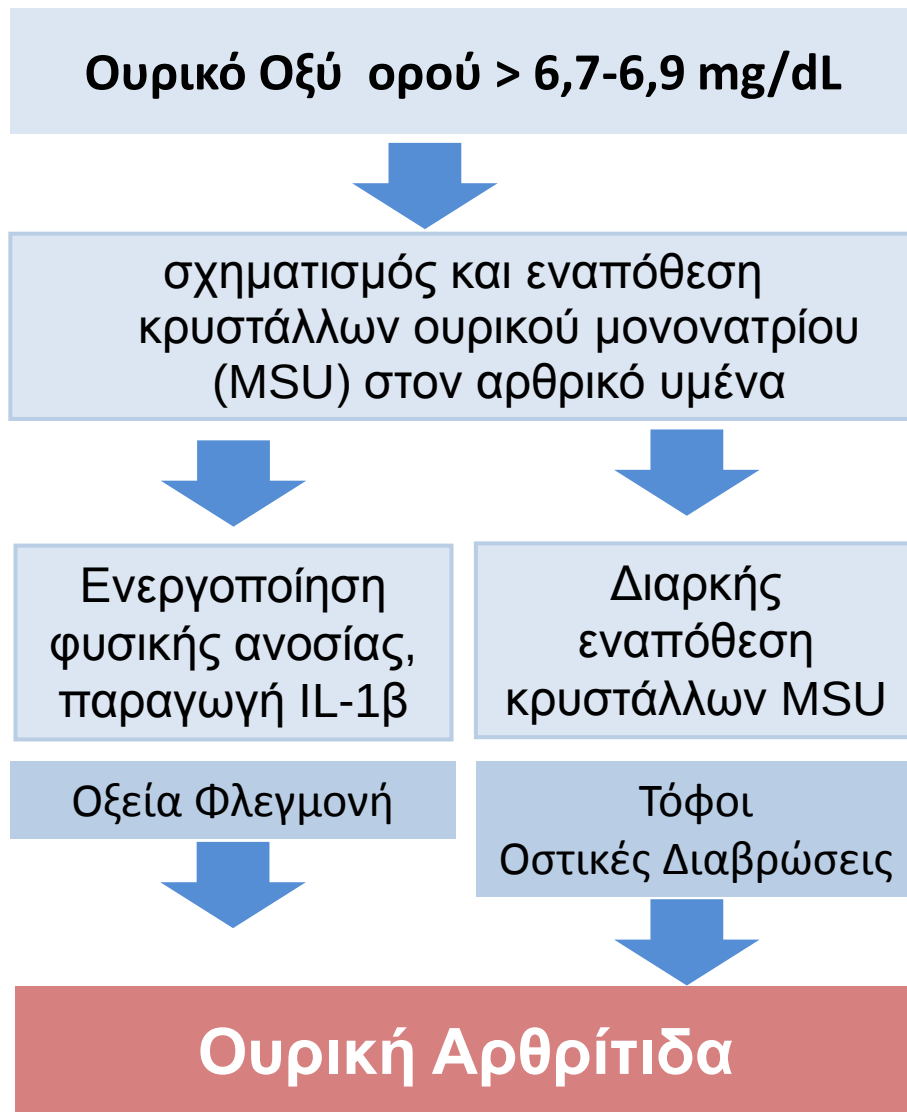
1. Αναγνώριση MSU
2. Φαγοκυττάρωση MSU
3. Ενεργοποίηση του NALP3-φλεγμονοσώματος
4. Έκκριση IL-1 β
5. IL-1 β διαμεσολαβεί την αυτοφλεγμονώδη απάντηση



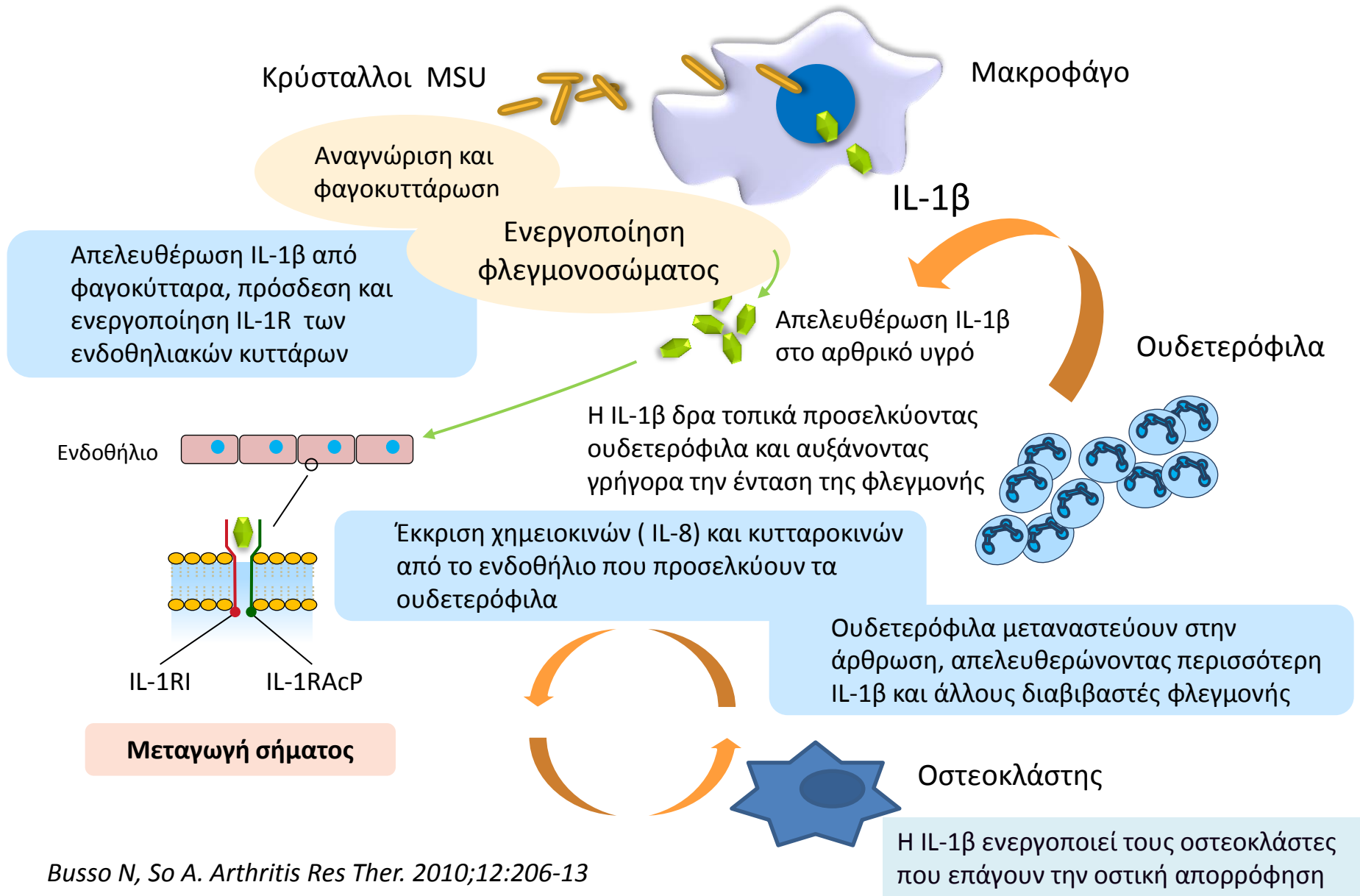
Σχηματισμός κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου



Παθοφυσιολογία Ουρικής Αρθρίτιδας

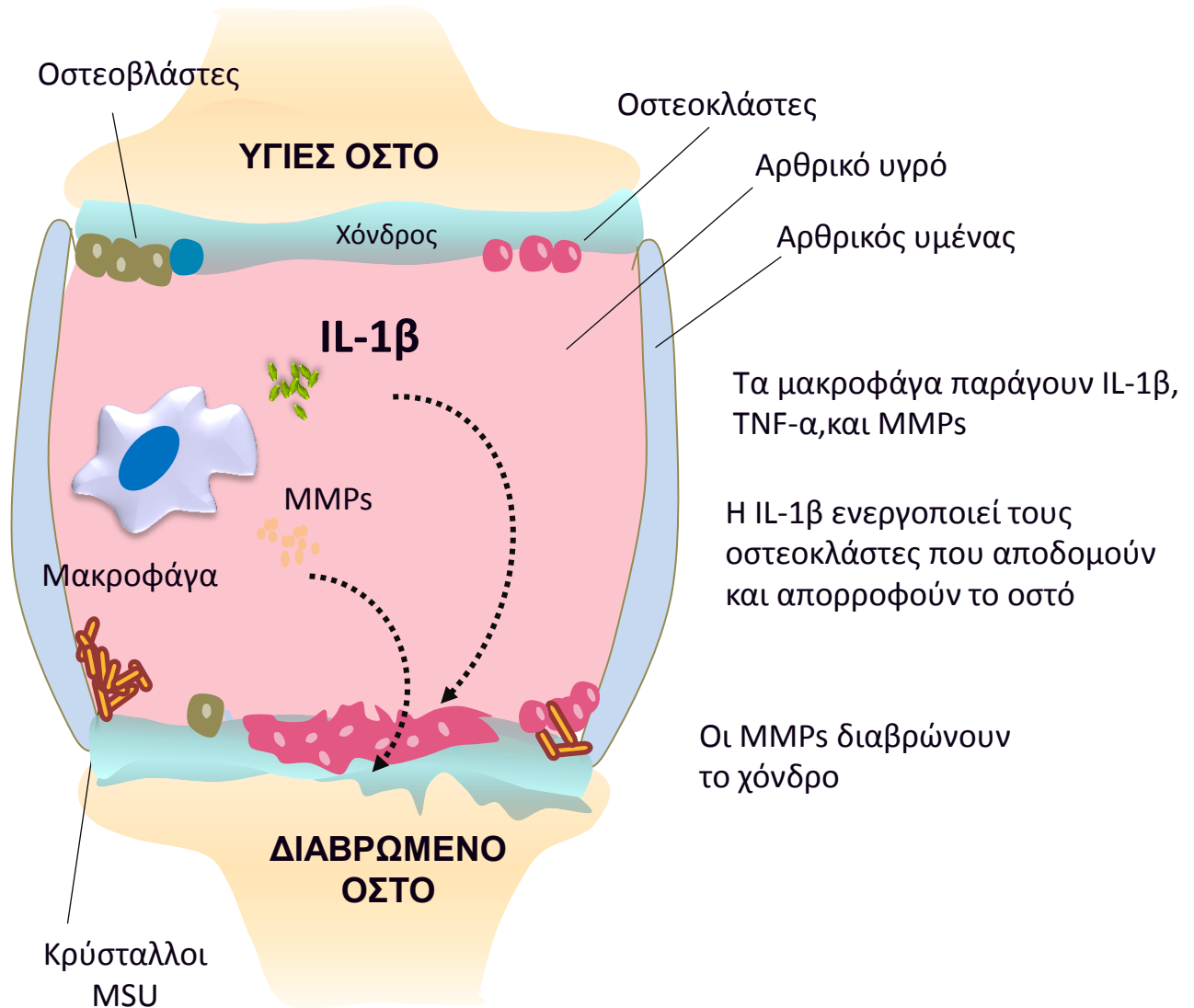


Παθοφυσιολογία Ουρικής Αρθρίτιδας



Παθοφυσιολογία Ουρικής Αρθρίτιδας

Η IL-1β συντελώντας στην εδραίωση χρόνιας φλεγμονής δρα τοπικά επάγοντας την οστική διάβρωση



Στάδια Ουρικής Νόσου

Ασυμπτωματική Υπερουριχαιμία

Ουρικό οξύ > 6.8 mg/dL
εναπόθεση κρυστάλλων στις αρθρώσεις ?
έναρξη αρθρικής βλάβης



Οξεία Κρίση Αρθρίτιδας



Διάστημα μεταξύ των κρίσεων

μικρο-φλεγμονή, κίνδυνος οξείας κρίσης



Χρόνια Τοφώδης Ουρική Αρθρίτιδα

Χρόνια εμμένουσα καταστροφική αρθρίτιδα
Νεφρασβέστωση
Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Θεραπευτικοί Στόχοι

Ουρικό οξύ ορού < 6 mg/dL

- Πρόληψη σχηματισμού ή διάλυση MSU κρυστάλλων
- Πρόληψη κρίσεων
* προφύλαξη κατά την έναρξη της αντι-υπερουριχαιμικής αγωγής
- Πρόληψη σχηματισμού ή μείωση τόφων
- Πρόληψη οστικών διαβρώσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων συνοδών νοσημάτων και ουρικής αρθρίτιδας περιορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές

TABLE 2

Important drug interactions to consider when treating patients with gout

	Drugs that may interact	Effect	Dosing adjustment	Monitoring required
NSAIDs	Warfarin	Increased risk of gastrointestinal bleeding		
	ACE inhibitors	Hypertension and potential for deterioration in renal function		Creatinine
Colchicine	CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitors, e.g. diltiazem, verapamil, ciclosporin, clarithromycin	Increased risk of colchicine-induced toxic effects	Reduce colchicine dose by 33–66%	Full blood count, creatine kinase
Allopurinol	Furosemide	Increased plasma oxypurinol concentration, increase in SU	May require higher doses of allopurinol to achieve target SU	Creatinine
	Thiazide diuretics	Increased SU	May require higher doses of allopurinol to achieve target SU	
	AZA	Increased 6-mercaptopurine concentrations resulting in myelosuppression	Reduce AZA by 50–75% and use lower dose of allopurinol	Regular full blood count while on combination therapy
	Probenecid	Reduced plasma oxypurinol concentrations, reduced SU		
	Warfarin	May increase anticoagulant effects		Monitor INR
	ACE inhibitors	May increase risk of allergic reaction to allopurinol		Monitor clinically
	Theophylline	Increased serum half-life of theophylline		Monitor serum theophylline concentrations
	Penicillins	May increase risk of skin rash		Monitor clinically
Febuxostat	AZA	Not formally documented but likely increase in 6-mercaptopurine concentrations due to XO inhibition, resulting in myelosuppression	Avoid combination	
Probenecid	Aspirin, high dose	Decreases uricosuric effect		
	MTX	Increases MTX concentrations		Monitor for MTX adverse effects
	Penicillins and cephalosporin	Increases antibiotic concentrations		

Ποιοι ασθενείς με Ουρική Αρθρίτιδα έχουν ανάγκη να λάβουν canakinumab;

Ασθενείς με **αυξημένο αριθμό κρίσεων ανά έτος (≥ 3)**

και

ή

**Μη ανταπόκριση σε
ΜΣΑΦ/κολχικίνη**

και για τους οποίους
δεν είναι κατάλληλες
οι επαναλαμβανόμενες
χρήσεις κορτικοστεροειδών

**Με αντένδειξη στις
καθιερωμένες θεραπείες
λόγω συνοδών νοσημάτων**

Κλινική Περίπτωση 1

Άνδρας 30 ετών με Ουρική Νόσο

- **1987:** Ολιγοαρθρίτιδα σε ηλικία 4 ετών. Διάγνωση υπερουριχαιμίας
Αγωγή με κιτρικό οξύ 100 mg (Citrolithin)
- **1993:** Αιματοουρία. Λιθοτριψία σε ηλικία 10 ετών
- **1997:** Αιματοουρία, επίσχεση ούρων. Λιθοτριψία (συνολικά 7)
- **1987-2002:** 2-3 επεισόδια μόνο- ή όλιγοαρθρίτιδας/ έτος
- 2003: έναρξη πολλαπλών κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας (5-6/έτος),
ΜΣΑΦ/πρεδνιζολόνη, έναρξη αλλοπουρινόλης ($\leq 300\text{mg/d}$)
- **2000-2007:** Χωρίς ανταπόκριση. Πολυαρθρίτιδα (≥ 4 κρίσεις /έτος)
- **2007:** προσθήκη κολχικίνης 1mg/d
- **2011:** Εμφάνιση τόφων. Ουρικό οξύ: 10-18 mg/ml (και κατά τις κρίσεις)
Προσθήκη μεθυλπρεδνιζολόνης (8-24 mg/d) $\pm$ πρεδνιζολόνη 50 mg i.v.
Αλλαγή αλλοπουρινόλης με φεβουξοστάτη
Συχνές διακοπές αγωγής εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών
Ανικανότητα προς εργασία
- **2011-2013:** ≥ 4 κρίσεις/έτος (εμπύρετος πολυαρθρίτιδα) 10-15 ημερών
που απαιτούν νοσηλεία και υψηλές δόσεις κορτικοειδών
- **2013:** Χολόσταση, φαρμακευτική ηπατίτιδα, λευκοπενία

Κλινική Περίπτωση 1. Άνδρας 30 ετών

- Εμπύρετος ασύμμετρη πολυαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων
- Πολλαπλοί τόφοι εγγύς & άπω ΦΦ αρθρώσεων άνω και κάτω άκρων
- Συσφικτική ικανότητα & μυϊκή ισχύς άνω άκρων: εξαιρετικά μειωμένες



Λευκοπενία $\approx 2.400/\mu\text{l}$,
SGOT X 6, SGPT X 12 φ.τ.
 $\uparrow\uparrow\uparrow$ γGT, ALP, LDH,
Ουρικό οξύ = 13,5 mg/dl,
Ουρικό οξύ ούρων 24h =
585 mg (250-750 mg)
Ουρία κφ
Κρεατινίνη = 1,4 mg/dl
Κάθαρση κρεατινίνης = 58
Νεφροί με μείωση του
πάχους του φλοιού (0,5 cm),
Νεφρασβέστωση γ' βαθμού
Μικρού βαθμού
περικαρδιακή συλλογή

Κλινική Περίπτωση 1, Άνδρας 30 ετών

- Διακοπή θεραπευτικής αγωγής εκτός μεθυλπρεδνιζολόνης (24 mg/d)
- 21/1/2014: Έναρξη anti-IL-1β (canacinumab, ILARIS) 150mg με στόχο την επανάληψη της αγωγής κάθε 12 εβδομάδες



+ Αλλοπουρινόλη 300mg/d
tapering κορτικοειδούς
± βηταμεθαζόνη i.m.

2^η δόση ILARIS 20/4/2014

3^η δόση ILARIS 22/8/2014
(16^η εβδομάδα)

Ουρικό οξύ =6,8 - 7,2 mg/dl

Εργάζεται στην οικογενειακή
επιχείρηση

Κλινική Περίπτωση 1, Άνδρας 30

Η χαρακτηριστική «διπλή παρυφή» του αρθρικού χόνδρου από την εναπόθεση των κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου



Κλινική Περίπτωση 2

Άνδρας 75 ετών

- **1993:** Έναρξη κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας. Διάγνωση υπερουριχαιμίας σε ηλικία 43 ετών (?)
- **1993-2010:** 2-3 επεισόδια μόνο- ή όλιγοαρθρίτιδας/έτος προοδευτικά αυξανόμενης συχνότητας
ΜΣΑΦ, αλλοπουρινόλη 300mg/d, Ουρικό οξύ: 7,8-9,2 mg/ml
- **2010:** Εμφάνιση τόφων.
Τοφώδης ουρική αρθρίτιδα με 3-4 επεισόδια εμπύρετου συμμετρικής πολυαρθρίτιδας μικρών και μεγάλων αρθρώσεων ανά έτος
- **2013:** 7 κρίσεις εμμένουσας εμπύρετου πολυαρθρίτιδας διάρκειας 15-20 ημερών με νοσηλεία για αντιμετώπιση
Προσθήκη κολχικίνης 1mg/d χωρίς ιδιαίτερο αποτέλεσμα
Προσθήκη μεθυλπρεδνιζολόνης 16 mg/d ± πρεδνιζολόνη 50 mg i.v.
Εμμένουσα Λευκοπενία > 8 μήνες (3.000 -1.400/μl), Anakinra
- Αρτηριακή Υπέρταση, Ήπια καρδιακή ανεπάρκεια υπό φουροσεμίδα
- Εκδήλωση Σακχαρώδη Διαβήτη μετά την έναρξη των κορτικοστεροειδών

Κλινική Περίπτωση 2, Άνδρας 75 ετών

- Εμπύρετος ασύμμετρη πολυαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων
- Πολλαπλοί τόφοι 5^η εγγύς ΦΦ άμφο, ΠΧΚ Δε>Αρ, ΠΔΚ και κατ'αγκώνα αμφο
- Συσφικτική ικανότητα μειωμένη



Λευκοπενία $\approx 1.400/\mu\text{l}$,
Ουρικό οξύ Κφ
Ουρικό οξύ ούρων 24h =
520 mg (250-750 mg)
Ουρία κφ
Κρεατινίνη = 1,2 mg/dl
Κάθαρση κρεατινίνης = 56
Νεφροί με μείωση του
πάχους του φλοιού

Κλινική Περίπτωση 2, Άνδρας 75 ετών

- Διακοπή θεραπευτικής αγωγής εκτός μεθυλπρεδνιζολόνης (24 mg/d)
- $\pm$ πρεδνιζολόνη 50 mg i.v.
- 3 υποδόριες ενέσεις Anakinra (IL-R α) όταν WBC > 4.000/ μ l με ικανοποιητική ανταπόκριση



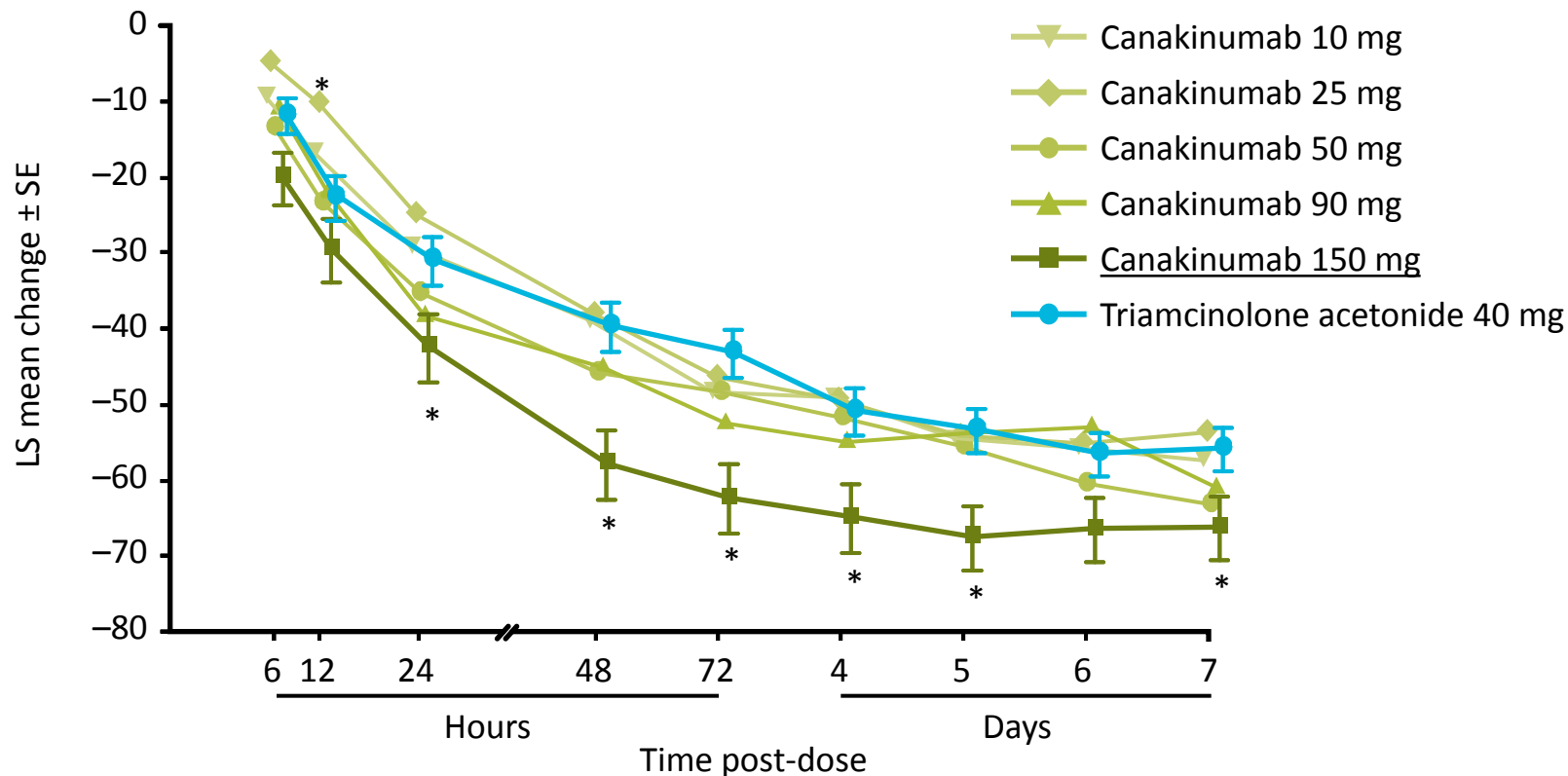
- Εκ νέου λευκοπενία
- Αιματολογικός έλεγχος
- 20/12/2013: έναρξη anti-IL-1 β (canacinumab, ILARIS) 150mg με στόχο την επανάληψη της αγωγής κάθε 12 εβδομάδες
- 2^η δόση ILARIS 20/3/2014
- 3^η δόση ILARIS 10/6/2014
- Παρούσα κατάσταση “αντιμετωπίσιμη” με 7,5-5mg πρεδνιζολόνης και αλλοπουρινόλη 300mg

Canakinumab 150 mg καλύτερη & ταχύτερη (72 ώρες) ανακούφιση του πόνου συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης

Statistically significant dose-response at 72 hours ($p < 0.05$)

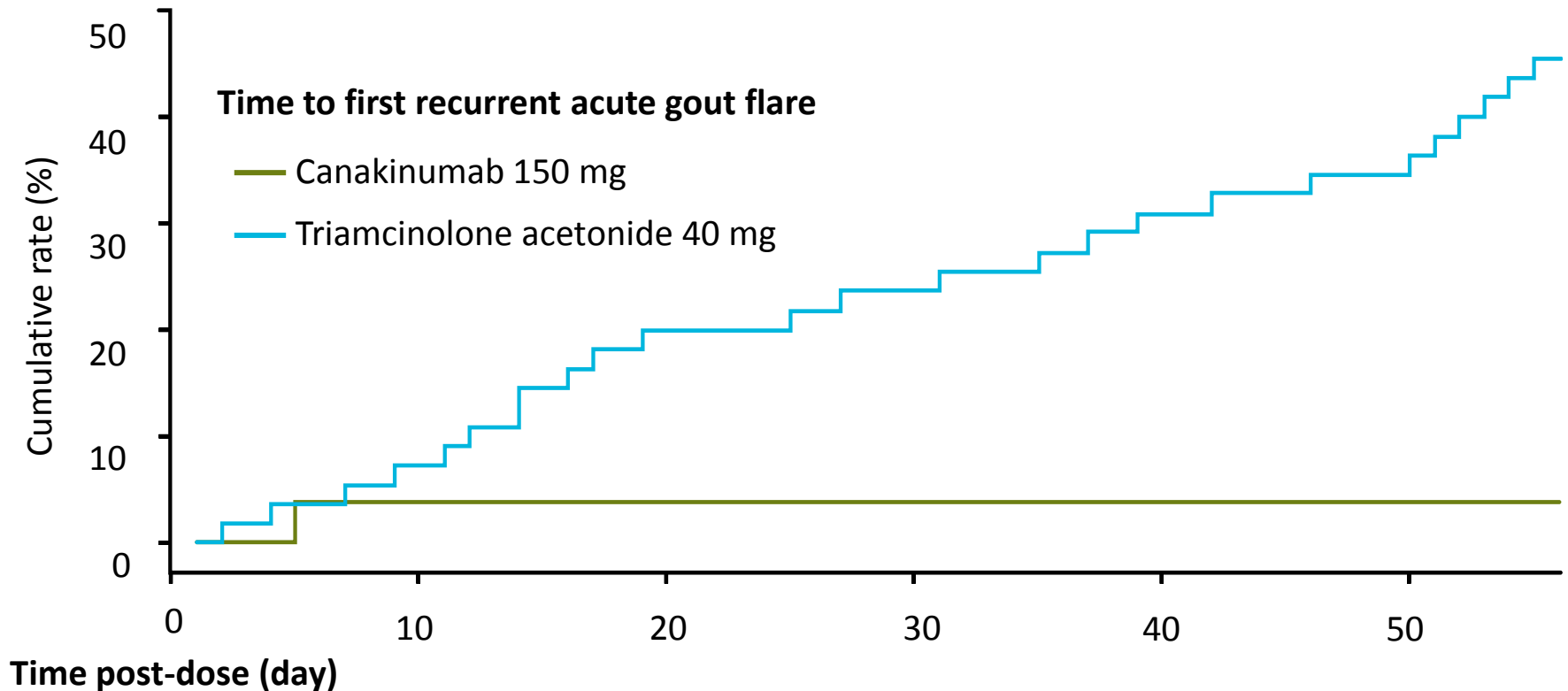
Median time to 50% reduction in pain intensity significantly shorter ($p < 0.001$)

By day 7, median CRP levels < upper limit of normal



Time	24 h	48 h	72 h	4 d	5 d	6 d	7 d
Canakinumab 150 mg vs TA: Mean difference, mm	-11.5	-18.2	-19.2	-14.1	-14.2	-9.9	-10.5
p value	0.039	0.002	<0.001	0.012	0.007	0.055	0.042

Το Canakinumab 150 mg μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής των κρίσεων κατά 94% στις 8 εβδομάδες μετά τη αρχική δόση



	Canakinumab					TA 40 mg (n = 56)
	10 mg (n = 28)	25 mg (n = 29)	50 mg (n = 28)	90 mg (n = 29)	150 mg n = 27)	
Patients with a recurrent flare by week 8, n (%)	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.6)	4 (13.8)	1 (3.7)	25 (45.4)
Hazard ratio (vs TA)	0.07	0.18	0.07	0.25	0.06	-
p value	0.008	0.005	0.008	0.010	0.006	-

To Canakinumab ήταν καλώς ανεκτό

Variable, n (%)	Canakinumab					TA 40 mg (n = 57)
	10 mg (n = 28)	25 mg (n = 29)	50 mg (n = 29)	90 mg (n = 29)	150 mg (n = 28)	
Adverse events (AE)						
Any	10 (35.7)	13 (44.8)	15 (51.7)	12 (41.4)	9 (32.1)	24 (42.1)
Infectious AE	0	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	2 (7.1)	4 (7.0)
Injection site reactions						
subcutaneous	1 (3.6)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (3.5)
intramuscular	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.8)
Serious AE						
Any	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0	0	1 (1.8)
Appendicitis	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0
Bronchitis	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Carotid artery stenosis	0	0	1 (3.4)	0	0	0
Cerebrovascular disorder	0	0	0	0	0	1 (1.8)

- Most frequent AEs were infections; incidence of infections was comparable to triamcinolone acetonide
- No apparent pattern of AEs seen in across the treatment groups
- All serious AEs were assessed by investigators as NOT related to study medication

Conclusions

- Canakinumab 150 mg provided superior pain relief with a more rapid onset compared with triamcinolone acetate for acute flares in patients with gouty arthritis and contraindicated or refractory to NSAIDs and/or colchicine
- Canakinumab 150 mg prevented recurrence of gout flares with a relative risk reduction compared with triamcinolone acetate of 94% at 8 weeks post-dose
- Canakinumab was well tolerated and most patients had no injection site reactions
- Canakinumab 150 mg was chosen as the dose for further investigation in phase III studies in gouty arthritis
- Gout is the most common inflammatory arthritis affecting adults
 - Caused by MSU crystals deposited in the joints; these activate the innate immune system, stimulating the production of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β
- Current therapies target urate production and inflammation
- The key role of IL-1 β in autoinflammation suggests a possible role for anti-IL-1 β therapies in the management of 'hard to treat' gout
 - Promising efficacy reported for IL-1 β blockade in early studies
- Results of ongoing studies investigating canakinumab in patients with gout are awaited with much interest

Κλινική Περίπτωση 3

Γυναίκα 37 ετών με Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

- **1986:** υψηλός πυρετός, εξάνθημα, πλευρίτιδα, αναιμία, ↑CRP, καταβολή σε ηλικία 8 ετών,
- **1987:** συμμετρική πολυαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων, αντιμετώπιση με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών i.v (bolus) και χαμηλή ανταπόκριση σε 0,5mg/ Kg ΒΣ κορτικοστεροειδών p.oz
- 1988: προσθήκη αζαθειοπρίνης
- 1990: προσθήκη κυκλοσπορίνης , διαταραχή νεφρικής βιοχημείας
- **1993-1997:** υπερ-άνοση σφαιρίνη (I.G.I.V.) με θεαματική ανταπόκριση
- **1990-2011:** Προσθήκη MTX 15mg i.m. (Emthexate 5mg/2ml)
- 1995: Διαβρωτική αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων, χαμηλό ύψος
- 2000: Ολική αρθροπλαστική ισχίων άμφο σε ηλικία 22 ετών (Νόσος? Άσηπτη νέκρωση?)
- **2000:** Διάγνωση Νόσος Crohn
- Οστεοπόρωση, Ολιγομηνόρροια- Αμηνόρροια, Υποθυρεοειδισμός, Δυσλιπιδαιμία τύπου II, Ινσουλινοαντοχή, Cushinoid, Κατάθλιψη

Κλινική Περίπτωση 3 (συνέχεια)

Emthexate 15-20 mg i.m./ Metoject 20 mg s.c. + Prezolon 10-15 mg +

- **2001-2008:** Anti-TNF αγωγή (etanercept, adalimumab 40mg /14d και στη συνέχεια ανά 10 ημέρες, infliximab 5mg/Kg)
- **2009-2011:** Tocilizumab (anti-IL-6)
Ανταπόκριση για 8-12 μήνες και στη συνέχεια “θεραπευτικό plateau” και αύξηση της δόσεις
- **Μάϊος 2011:** Λοίμωξη από ιό Epstein-Barr
- Βαριά πνευμονίτιδα- αναπνευστική δυσχέρεια, περικαρδίτιδα, βαριά εμμένουσα λευκοπενία/λεμφοπενία, β’παθής λοιμώξεις (μυκητιάσεις, πιθανολογούμενη ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)
- Διακοπή θεραπευτικής αγωγής εκτός πρεδνιζολόνης (12,5 mg/d) και παρακεταμόλης
- Αντι-ιϊκή αγωγή για 4 εβδομάδες και χημειοπροφύλαξη για 3 μήνες
- Κάταγμα διάφυσης ΔΕ μηριαίου μετά από πτώση στο έδαφος

Κλινική Περίπτωση 3 (συνέχεια)

Metoject 20 mg s.c. + Prezolon 10-15 mg

- **Σεπτέμβριος 2011:** Anakinra 100 mg
Άριστη ανταπόκριση για 30 μήνες, σταθεροποίηση πρεδνιζολόνης 7,5 mg
- 2014: Anakinra “θεραπευτικό plateau” ?
Metoject 25 mg s.c, διατήρηση πρεδνιζολόνης στα 7,5 mg/d
 - Εκτεταμένο επώδυνο υποδόριο οίδημα και σκλήρυνση του δέρματος της κοιλιάς και των μηρών
- **27/3/2014:** έναρξη anti-IL-1β (canacinumab, ILARIS) 4 mg/Kg ΒΣ (220mg) 1 και 1/2 vial κάθε 4 εβδομάδες με άμεση ανταπόκριση και άριστο κλινικό αποτέλεσμα έως και την 21^η μέρα.
- **25/5/2014 – 20/8/2014:** canacinumab 150 mg κάθε 14 ημέρες
 - πρεδνιζολόνη στα 5 mg/d
- Σεπτέμβριος 2014 χειρουργική αφαίρεση οστεοσύνθεσης ΔΕ μηριαίου



Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)
(*International definition 1997/2001 ILAR*)

Chronic Juvenile Arthritis
(*European definition 1977 EULAR*)

Juvenile Rheumatoid Arthritis
(*North American definition 1977 ACR*)

Υπερπαραγωγή IL-1 β από τα
μακροφάγα του περιφερικού αίματος



Petty et al. J Rheumatol 1998

Petty et al. J Rheumatol 2004

Berntson et al. J Rheumatol 2001

*JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic & Therapeutic Criteria
Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1977*

Curr Opin Rheumatol 2008,1:66-75

J Exp Med 2005, 201:1479-86

Συστηματική Νεανική Αρθρίτιδα ή Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (juvenile idiopathic arthritis, JIA)

Ηλικία εμφάνισης <16 ετών,

Αρθρίτιδα >6 εβδομάδες

Συχνότητα: 50 -100/100.000 παιδιά <16 ετών

Συστηματική (10-15%) της JRA

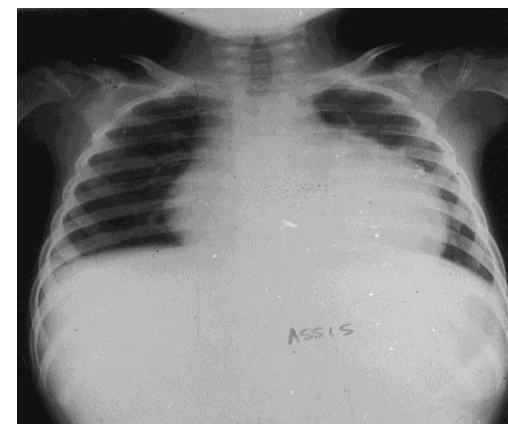
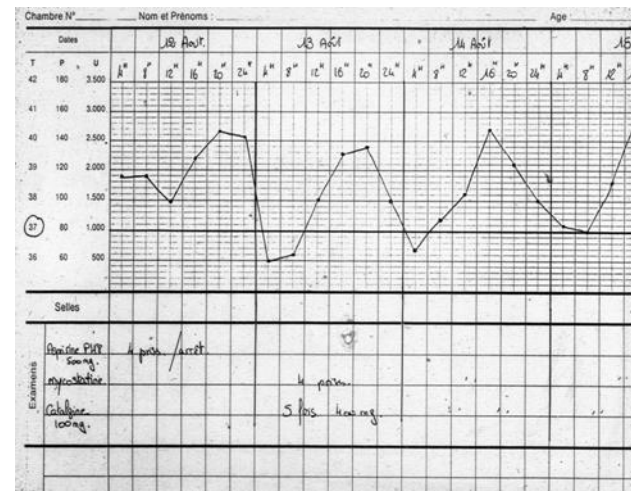
- Διαλείπον πυρετός >38° C
- Διαλείπον Εξάνθημα - Λεμφαδενοπάθεια - Ορογονίτιδα
- Πολυαρθρίτιδα - Ηπατοσπληνομεγαλία

Ολιγοαρθρική (50%)

- Αρθρίτιδα < 5 αρθρώσεις μετά από νόσο 6 μηνών
- ANA(+), ιριδοκυκλίτιδα

Πολυαρθρική (30-40%)

- Αρθρίτιδα > 5 αρθρώσεις μετά από 6 μηνών νόσο



Πρόγνωση & Λειτουργικότητα

- 50% pts με Εμμένουσα Νόσο
- Αρθρική καταστροφή στο 33% pts στα 2 έτη, 75% σε μακροχρόνιο follow-up
- Μέτριου βαθμού ανικανότητα στο 33% pts στο μακροχρόνιο follow-up
- SJIA είναι υπεύθυνη για τη θνησιμότητα στην JIA

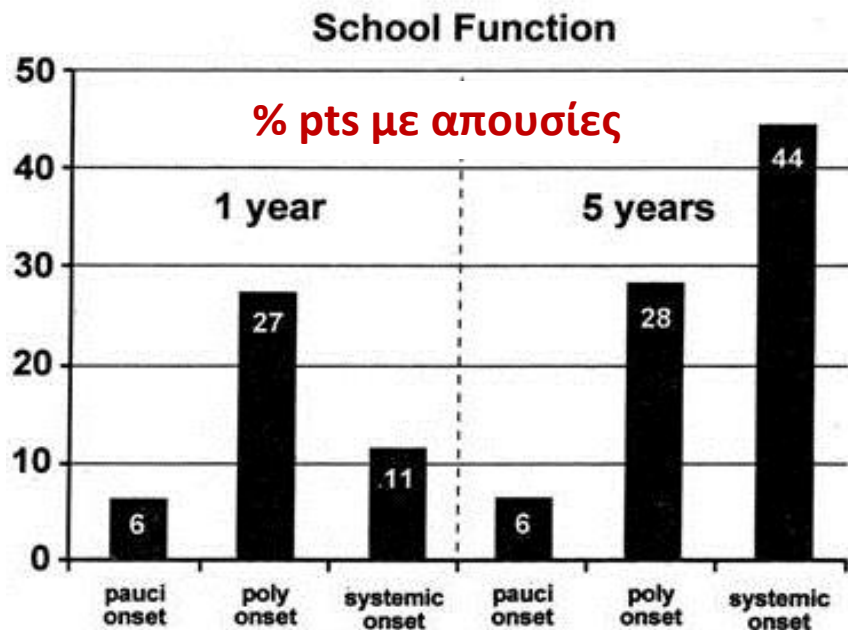
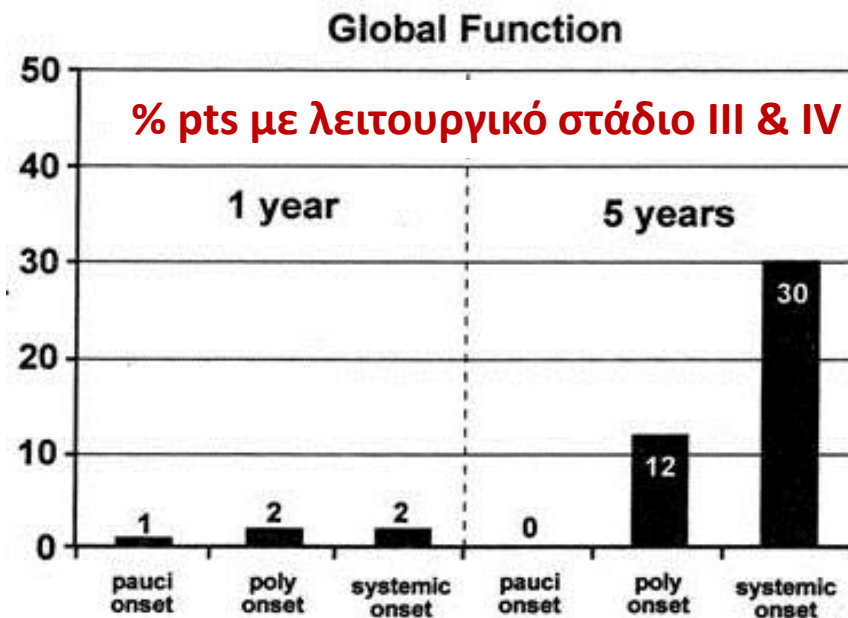
Bowyer et al. J Rheumatol. 2003

Κακοί προγνωστικοί Παράγοντες

- Έντονα φλεγμονώδης χαρακτήρας νόσου (ΤΚΕ, CRP, θρομβοκυττάρωση)
- Πολυαρθρίτιδα
- Προσβολή ισχύων
- Εξάρτηση από κορτικοειδή στον 3^ο ή 6^ο μήνα

Modesto, Singh-Grewal. Arthritis Rheum 2006

Murray et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002



Κλινική Περίπτωση 3, γυναίκα 37 ετών με ΣΝΙΑ

- Η ασθενής έχει μικρό ύψος αλλά όχι μικρογναθία
- Μετά τη αγωγή με υπερ-άνοση σφαιρίνη (1997) δεν εμφάνισε ξανά πυρετό ή εξάνθημα
- Η πρωινή δυσκαμψία της είναι >3 ωρών, ανεξαρτήτως αγωγής
- Η τιμή της CRP ορού εμφανίζει γρήγορες και μεγάλες διακυμάνσεις *
- Μεγάλη εξάρτηση από κορτικοστεροειδή ανεξαρτήτως άλλης αγωγής *
- Το 2011 βγήκε σε διαθεσιμότητα από την εργασία της εξαιτίας υπέρβασης του ορίου αναρρωτικών αδειών, εκτός της νοσηλείας της για τη λοίμωξη από τον Epstein-Barr. Δουλεύει με κυλιόμενο ωράριο, σχεδόν 4 ημέρες/εβδομάδα εξαντλώντας το όριο των αδειών της
- Η αρθρική προσβολή αφορά καθ' υπεροχήν τις μεγάλες αρθρώσεις
- Αμφοτερόπλευρη ολική αρθροπλαστική ισχίων 10 χρόνια μετά την έναρξη της πολυαρθρίτιδας
- Η αρθρική βλάβη στις ΠΔΚ απαιτεί αμφοτερόπλευρη αρθρόδεση
- Η ασθενής έλαβε αιτιολογική θεραπεία: ↑IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-18 στη ΣΝΙΑ

* Σημαντική βελτίωση με canacinumab,

Υποστηρικτικές Διαφάνειες Κληρονομικών Αυτοάνοσων Νοσημάτων

TRAPS: TNF- Receptor Associated Periodic Syndrome

1982 Ιρλανδία, 13 μέλη-1 οικογένεια, "Οικογενής Hibernian πυρετός"

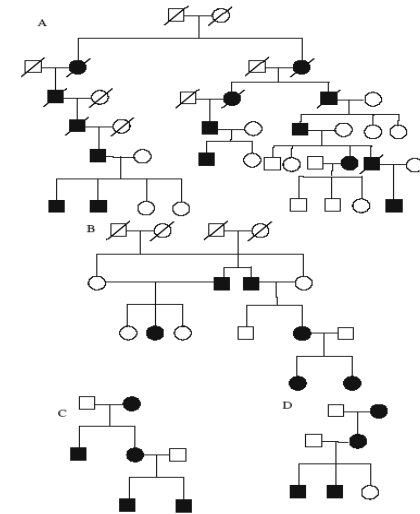
Επιδημιολογία: Κυρίως Σκώτοι και Ιρλανδοί, σπανίως άλλα έθνη

Γενετική : AD, >40 μεταλλάξεις γονιδίου διαλυτού υποδοχέα TNF
TNFRSF1A (TNF receptor superfamily 1A), 12p13

Κλινική εικόνα : πυρετοί 4-6 ημέρες (1-4 εβδομάδες), κοιλιακό άλγος,
εμετοί, μυαλγίες, αρθρίτιδα, εξάνθημα,
επιπεφυκίτιδα, περιοφθαλμικό οίδημα,
αμυλοείδωση ~25%

Διάγνωση : ↓ sTNF-R, ↑TNF στον ορό
↑ πρωτεΐνες οξείας φάσης,
↑ πολυκλωνική Ig, ANA(+)

Αγωγή: Πρεδνιζόνη: άμβλυνση επεισοδίων
Κολχικίνη: αναποτελεσματική



HIDS: Hyperimmunoglobulinaemia-D Syndrome

Ολλανδία 1984 "Σύνδρομο Περιοδικού Πυρετού",

Επιδημιολογία: Γάλλοι και Ολλανδοί

Γενετική: AR, >40 μεταλλαγές *MVK* (mevalonate kinase), 12q24
διαταραχές *MVK* → ↑ μεταβολισμού μεβαλονικού οξέος →
↓ ισοπρενοειδούς → ↑ IL-1β → φλεγμονή

Κλινική εικόνα: από τη βρεφική ηλικία πυρετοί υποτροπιάζοντες, 3-7 μέρες (έως εβδ.),
κοιλιακό άλγος, εμετοί, ναυτία, διάρροια,
τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα, αρθραλγίες

Διάγνωση: ↑ μεβαλονικού οξέος σε πλάσμα και ούρα
↑ WBC, πρωτεΐνες οξ φάσης, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
↑ IgD ορού (2 τιμές >100 mU/mL σε 1 μήνα: ισχυρή ένδειξη)

Αγωγή : Μερική ύφεση με κολχικίνη, NSAIDs, κορτικοειδή

Σύνδρομο PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne)

Σύνδρομο Majeed. Σύνδρομο Blau

Σπανιότατες διαταραχές, αμφιλεγόμενης ένταξης στην ομάδα

PAPA	1997	3 οικογένειες
Majeed	1989	3 οικογένειες Ιορδανών Αράβων
Blau	1985	28 οικογένειες και 4 σποραδικά κρούσματα

Παθοφυσιολογία: αλληλεπίδραση πυρίνης με άλλες πρωτεΐνες

Γενετική: PAPA AD, *CD2BR1* 15q24 ➡ πρωτεΐνη PSTPIP1

Majeed AR, *LPIN22* 18p

Blau AD, *CARD15* 16q12 ➡ πρωτεΐνη *CARD15* ή *NOD2*
NOD2: και σε Crohn, και early onset sarcoidosis

Κλινική εικόνα:

PAPA : κυστική ακμή, πυογόνος άσηπτη αρθρίτιδα, πυόδερμα

Majeed: χρόνια πολυεστιακή οστεομυελίτιδα

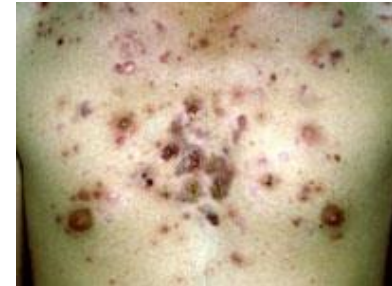
Blau: κοκκιωματώδης αρθρίτις, ραγοειδίτις, εξάνθημα

Θεραπεία : περιορισμένη εμπειρία

PAPA: TNF-R, ενδοαρθρικά κορτικοειδή

Blau: πρεδνιζόνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

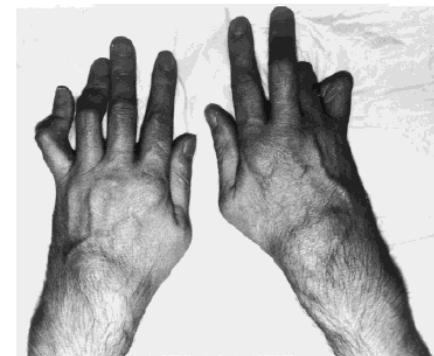
PAPA, DermNet NZ



Majeed, Gattorno 2008



Blau S, Hanu S, AMCG 1998



PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis)

1987 ΗΠΑ, "Marshall syndrome", PFAPA 1989

Παθοφυσιολογία: άγνωστη, λοιμώδες ή ανοσολογικό υπόβαθρο ?

Συχνότητα : άγνωστη, αλλά υπολογίσιμη, Ελλάδα ?

Γενετική: άγνωστη, όχι συχνότερο σε αδέλφια χωρίς φυλετικές διαφορές

Κλινική εικόνα : PF περιοδικός πυρετός (~ανά μήνα), κακουχία, Α άφθες,
Ρ φαρυγγίτιδα/αμυγδαλίτιδα εξιδρωματική με αρνητικές
καλλιέργειες, Α: τραχηλική λεμφαδενίτιδα, συνήθως αμφοτερ.
σπανιότερα κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, αρθραλγίες

Τα επεισόδια ξεκινούν στα 2-4 έτη, υφίονται σε 4-8 έτη, διαρκούν 4-6 ημέρες,
± αντιβιοτικά-αντιπυρετικά, ελεύθερα μεσοδιαστήματα, καλή ανάπτυξη παιδιού

Διάγνωση εξ αποκλεισμού (# κυκλική ουδετεροπενία) οξεία φάση: ± ↑ WBC, CRP

Αγωγή : Καλή ανταπόκριση σε κορτικοειδή. Ύφεση εκδηλώσεων μετά αμυγδαλεκτομή

FMF, Familial Mediterranean Fever

Γενετική: Το υπεύθυνο γονίδιο, MEFV, κωδικοποιεί την πυρίνη ή μαρενοστρίνη.
Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αυξημένη έκφραση IL-1β

Κλινική εικόνα: Πρώτο εμπύρετο επεισόδιο σε ηλικία < 20ετών, διάρκεια 1-3 μέρες,
κοιλιακό άλγος, πλευριτικό άλγος, περικαρδίτιδα,
εξάνθημα μιμείται ερυσίπελας,
αρθρίτιδα,
Αυτόματη υποχώρηση χωρίς αντιβιοτικά,
προοδευτικά Αμυλοείδωση

Διάγνωση: Γενετικός έλεγχος

Αγωγή: Κολχικίνη (60-80% χωρίς κρίση, 10-25% μείωση συχνότητας
και έντασης κρίσεων, 10% δεν απαντούν σε θεραπεία.
Χαμηλή Συμμόρφωση ασθενών
Μερική ύφεση: κολχικίνη, NSAIDs, κορτικοειδή



CAPS: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes

Φάσμα κληρονομικών φλεγμονωδών διαταραχών (κρυοπυρινοπάθειες) με ↑ ↑ IL-1β

Γενετική: Συνήθως μεταλλάξεις στο γονίδιο της κρυοπυρίνης (πρωτεΐνη NALP3)

Κληρονομικότητα: αυτοσωμική κυρίαρχη

Κλινική Εικόνα: Η έναρξη είναι σχεδόν πάντοτε νεογνική ή στη βρεφική ηλικία

Διάχυτο Κνιδωτικό εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, γριπώδης συνδρομή, κεφαλαλγίες, κόπωση, Κώφωση, παραμόρφωση των οστών και των αρθρώσεων, αρθρίτιδα, βλάβη στο ΚΝΣ που οδηγεί σε απώλεια όρασης
Αμυλοείδωση AA που οδηγεί σε ΧΝΑ και πρόωμο θάνατο

↑ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) Αναιμία

↑ Αμυλοειδής-A πρωτεΐνη ορού (SAA)



Επιδημιολογία: Σπάνιο (επίπτωση 1–2/εκατομμύριο ΗΠΑ και Δυτική Ευρώπη), ίση κατανομή σε άνδρες και γυναίκες, οι γνωστοί ασθενείς Καυκάσιοι
Επιπολασμός ? μεγαλύτερος λόγω μη διαγνωσμένων περιπτώσεων ή εσφαλμένης διάγνωσης (44% με >1 εσφαλμένες διαγνώσεις)

CAPS κρυοπυρινοπάθειες): φάσμα νόσου

**Οικογενές κρυοεπαγόμενο
αυτοφλεγμονώδες
σύνδρομο (FCAS)**

Κρυοεπαγόμενο
Εξάνθημα, Αρθραλγία,
Επιπεφυκίτιδα

Σύνδρομο Muckle–Wells (MWS)

Κνιδωτικό εξάνθημα
Προοδευτική κώφωση
Αμυλοείδωση ΑΑ με νεφρική
ανεπάρκεια
(25% των ασθενών)

NOMID/CINCA

Προϊούσα χρόν. μηνιγγίτιδα
Κώφωση
Οπτική και νοητική βλάβη
Παραμορφωτική αρθρίτιδα



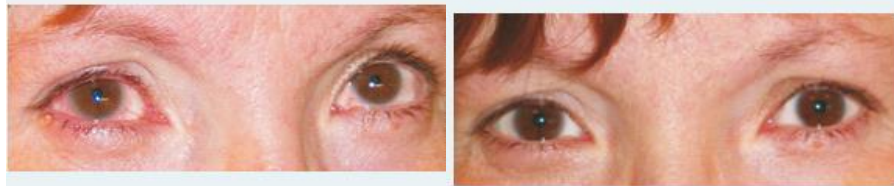
ΗΠΙΟ

ΣΟΒΑΡΟ

A single dose of
Canakinumab provides a
rapid clinical and serological
response in 24 hours



97% CAPS pts achieved a rapid
complete clinical and serological
response within 24 hours



Immediately pre first
treatment

24 hours post treatment

Canakinumab induces
sustained remission in CAPS

Canakinumab group:

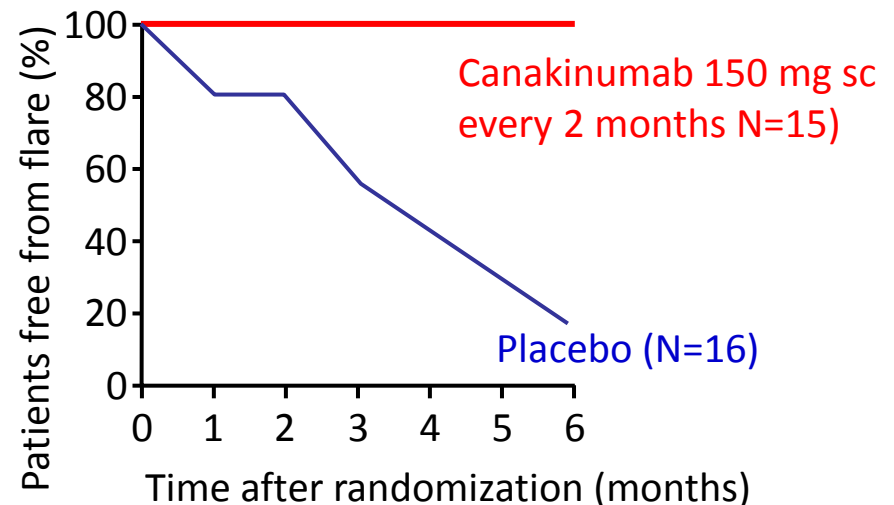
100 % clinical and biological remission in the
24-week double-blind phase, 0% relapse

Placebo group:

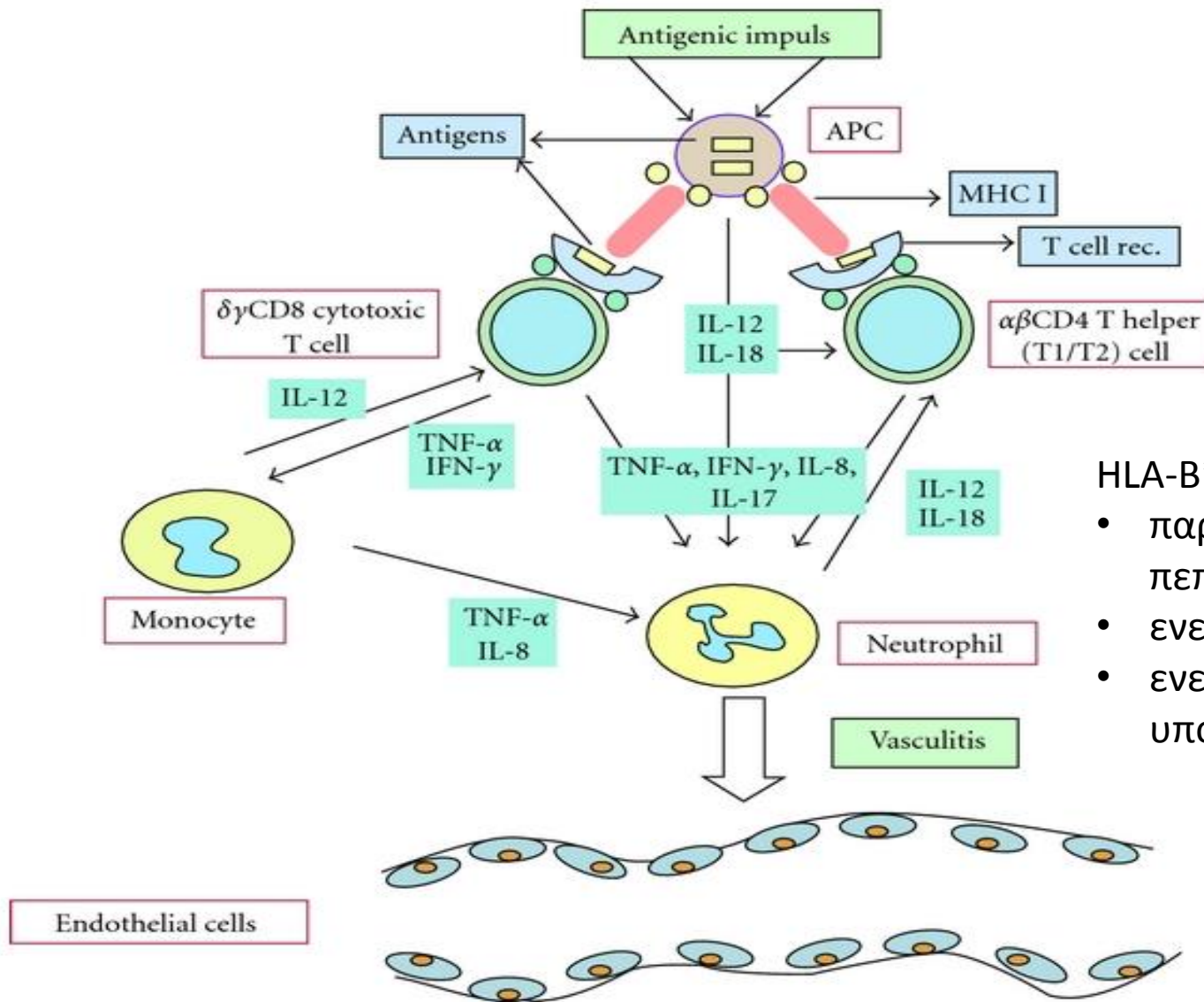
81% relapse, median time to relapse 100 days

Remissions sustained up to 48 wks in 90% pts

Sustained clinical remission in all CAPS
phenotypes (FCAS, Muckle Wells, NOMID)
in all age groups studied (>4 years)



Προτεινόμενο μοντέλο παθογένειας των ανοσιακών κυττάρων στη Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet



HLA-B*51

- παρουσίαση NAB-Ag πεπτίδιου στα CD8+
- ενεργοποίηση CD4+
- ενεργοποίηση Bw4-υποδοχέα των NK