



# Γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με περιοδικά σύνδρομα πυρετού Πότε, πώς και για ποιους ασθενείς;

Χάρης Παπαγόρας  
Ρευματολόγος  
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας  
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Καλαμάτα, 31 Μαΐου 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ  
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ



# Δήλωση συμφερόντων

**Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία**

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, Lilly

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

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

# Ορισμοί

- Οι αυτοφλεγμονώδεις παθήσεις είναι κλινικές διαταραχές που προκαλούνται από βλάβη(ες) ή απορρύθμιση της έμφυτης ανοσίας και χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζουσα ή συνεχή φλεγμονή (αυξημένοι δείκτες οξείας φάσης) και από έλλειψη πρωτοπαθούς παθογενετικού ρόλου της επίκτητης ανοσίας (αυτοαντιδραστικά T κύτταρα ή παραγωγή αυτοαντισωμάτων)

<b>Table 1</b>	<b>Current name of the disorder (in bold) and additional names (normal characters) derived from the literature</b>	<b>Proposed nomenclature</b>
<b>CAPS—Cryopyrin-associated periodic fever syndrome<sup>22</sup></b>	CINCA—Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome, <sup>19</sup> NOMID—Neonatal onset multisystem inflammatory disease	<i>NLRP3</i> -associated autoinflammatory disease ( <i>NLRP3</i> -AID) Severe
MWS—Muckle-Wells syndrome <sup>20</sup>		Moderate
FCAS—Familial cold autoinflammatory syndrome <sup>21</sup>		Mild
<b>CARD14-associated disease</b>		<i>CARD14</i> -associated psoriasis
PRP—Familial pityriasis rubra pilaris <sup>32</sup>		
CAMPS— <i>CARD14</i> -mediated pustular psoriasis <sup>33</sup>		
<b>Cherubism<sup>45</sup></b>		<i>SH3BP2</i> deficiency with multilocular cystic disease of the mandibles (SDCM)
Familial multilocular cystic disease of the jaws <sup>46</sup>		
Cherubism—familial fibrous dysplasia of the jaws <sup>47</sup>		
CGCL—Central giant cell lesion <sup>48</sup>		
<b>CRMO—Chronic recurrent multifocal osteomyelitis<sup>31</sup></b>		Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)—(when the gene is known it should be added)
Majeed syndrome, <sup>28</sup> congenital dyserythropoietic anaemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis <sup>30</sup>		
LIPIN2-associated disease <sup>29</sup>		<i>LPIN2</i> -CNO
<b>DIRA—Deficiency of the IL-1 receptor antagonist<sup>26</sup></b>		(No change)
<b>DITRA—Deficiency of the IL-36 receptor antagonist<sup>27</sup></b>		(No change)
<b>FCAS2—Familial cold autoinflammatory syndrome 2<sup>26</sup></b>		<i>NLRP12</i> -associated autoinflammatory disease ( <i>NLRP12</i> -AID)
Guadeloupe fever, NALP12 periodic fever syndrome <sup>36</sup>		
		Pyrin-associated autoinflammatory disease (PAAD)
<b>FMF—Familial Mediterranean fever<sup>9</sup></b>		(No change)
Benign paroxysmal peritonitis, <sup>6</sup> periodic disease, <sup>7</sup> Armenian disease, periodic disease 'Maladie periodique', <sup>8</sup> FMF, <sup>9</sup> recurrent polyserositis, <sup>10</sup> familial paroxysmal polyserositis <sup>11</sup>		
<b>PAAND—Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis<sup>12</sup></b>		(No change)
<b>JMP</b>		Proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS)
Joint contractures, muscle atrophy, microcytic anaemia and panniculitis-induced lipodystrophy, <sup>40</sup>		<i>PSMB8</i> -PRAAS, <i>PSMB4/PSMB9</i> -PRAAS, <i>PSMB4/PSMB9</i> -PRAAS, <i>PSMA3/PSMB8</i> -PRAAS
Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome, <sup>39</sup> Nakajo-Nishimura syndrome (NNS) <sup>41</sup>		
Mevalonate kinase disease (deficiency) <sup>15,16</sup>		Mevalonate kinase deficiency (MKD)
<b>HIDS—Hyper IgD syndrome<sup>17</sup></b>		Mild
Mevalonic aciduria		Severe
Dutch type periodic fever <sup>18</sup>		(Add porokeratosis or retinitis pigmentosa when present)
<b>IL-10 deficiency</b>		IL-10 deficiency-associated inflammatory bowel disease
IBD—IL-10R-associated very early <sup>34</sup>		
Infantile colitis <sup>35</sup>		
<b>NOD2/CARD15-associated disease</b>		<i>NOD2</i> -associated granulomatous disease (Optional: add Blau syndrome or IBD according to the main clinical features)
Blau syndrome, <sup>23</sup> early onset sarcoidosis, <sup>24</sup> familial Crohn's disease <sup>25</sup>		
<b>PAPA/Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome<sup>37,38</sup></b>		<i>PSTPIP1</i> -associated arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)
<b>PFAPA—Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis</b>		(No change)
Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis or periodic fever aphthous pharyngitis and cervical adenopathy <sup>43</sup>		
Marshall's syndrome <sup>44</sup>		
<b>Schnitzler syndrome<sup>42</sup></b>		(No change)
PUPAP—Periodic fever with urticaria and paraprotein		
<b>TRAPS—TNF receptor-associated periodic fever syndrome<sup>3</sup></b>		(No change)
Familial Hibernian fever <sup>13</sup>		
Familial autosomal-dominant periodic fever <sup>14</sup>		

*Ben-Chetrit E et al.  
Ann Rheum Dis. 2018  
Nov;77(11):1558-  
1565*

# Τα σημαντικότερα κληρονομικά περιοδικά πυρετικά σύνδρομα

- **Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)**
- Κρυοπυρινοπάθειες- CAPS (NLRP-3 associated autoinflammatory disease)
- Ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης (HIDS, Μεβαλονική οξεουρία)
- TRAPS

# FMF: Περιοδικό πυρετικό σύνδρομο με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονότητα



## Φαινότυπος I

- Εκδηλώνεται με επεισόδια πυρετού και αρθρίτιδας, περιτονίτιδας, πλευρίτιδας ή εξανθήματος (ερυσιπελατοειδές ερύθημα) ή συνδυασμό των παραπάνω με AA αμυλοείδωση

## Φαινότυπος II

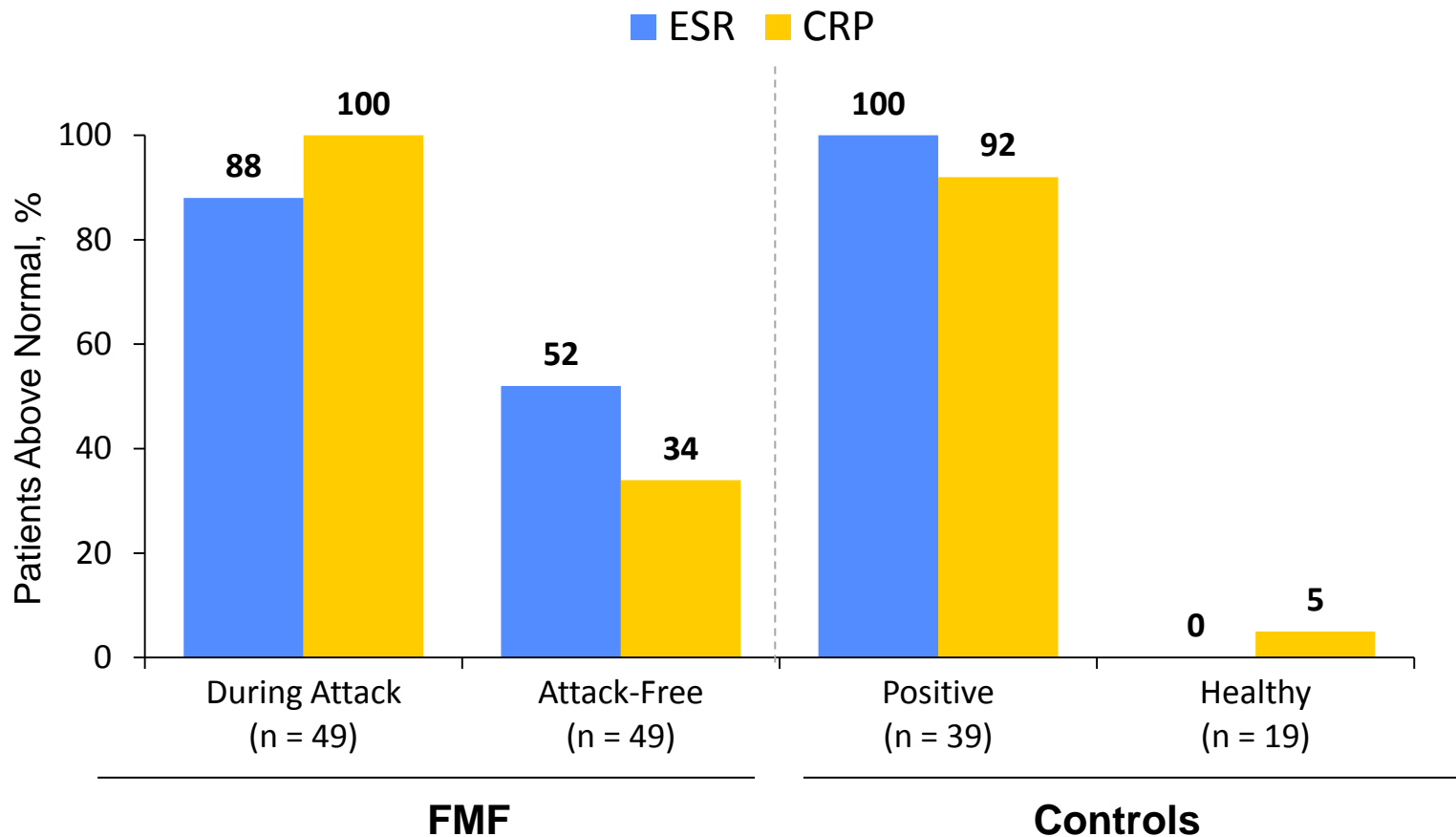
- Μόνη εκδήλωση η αμυλοείδωση AA

## Φαινότυπος III

- Θετικός γενετικός έλεγχος ( $\geq 2$  μεταλλάξεις)
- Κλινικά σιωπηλή νόσος

# Στον FMF η φλεγμονή υφέρπει ακόμη και στα μεσοκκριτικά διαστήματα

Ακόμη και σε περιόδους φαινομενικής κλινικής ύφεσης τα επίπεδα CRP και ESR ήταν αυξημένα, άνω των φυσιολογικών ορίων







Article

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

[The International FMF Consortium\\*](#)



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

*article*

---

**A candidate gene for familial  
Mediterranean fever**

**Marenostrin**

The French FMF Consortium

# Διάγνωση

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

1997

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

2009

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

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

# Περιστατικό 1

Κλινική εικόνα

- Αγόρι 7 ετών
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού ως  $38,5^{\circ}\text{C}$  με κοιλιακό άλγος διάρκειας  $\sim 3$  ημερών και αυτόματη ύφεση
- Ασυμπτωματικός στα μεσοδιαστήματα
- Γενετικός έλεγχος MEFV: Ομοζυγωτία M694V
- FMF

Μετάλλαξη

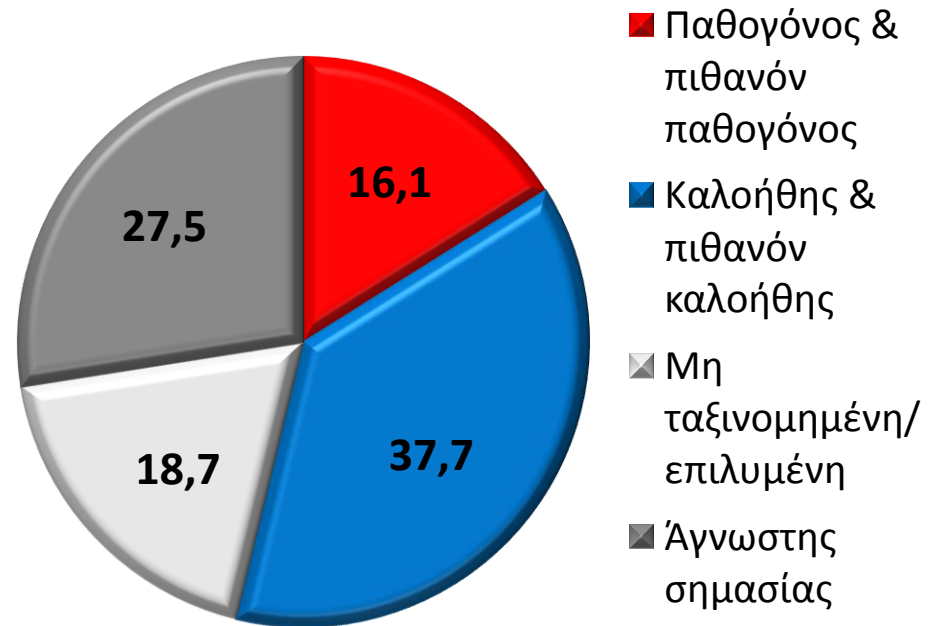
Κληρονομικότητα

# Σήμερα...

- Next generation sequencing
- 342 αλληλουχικές παραλλαγές

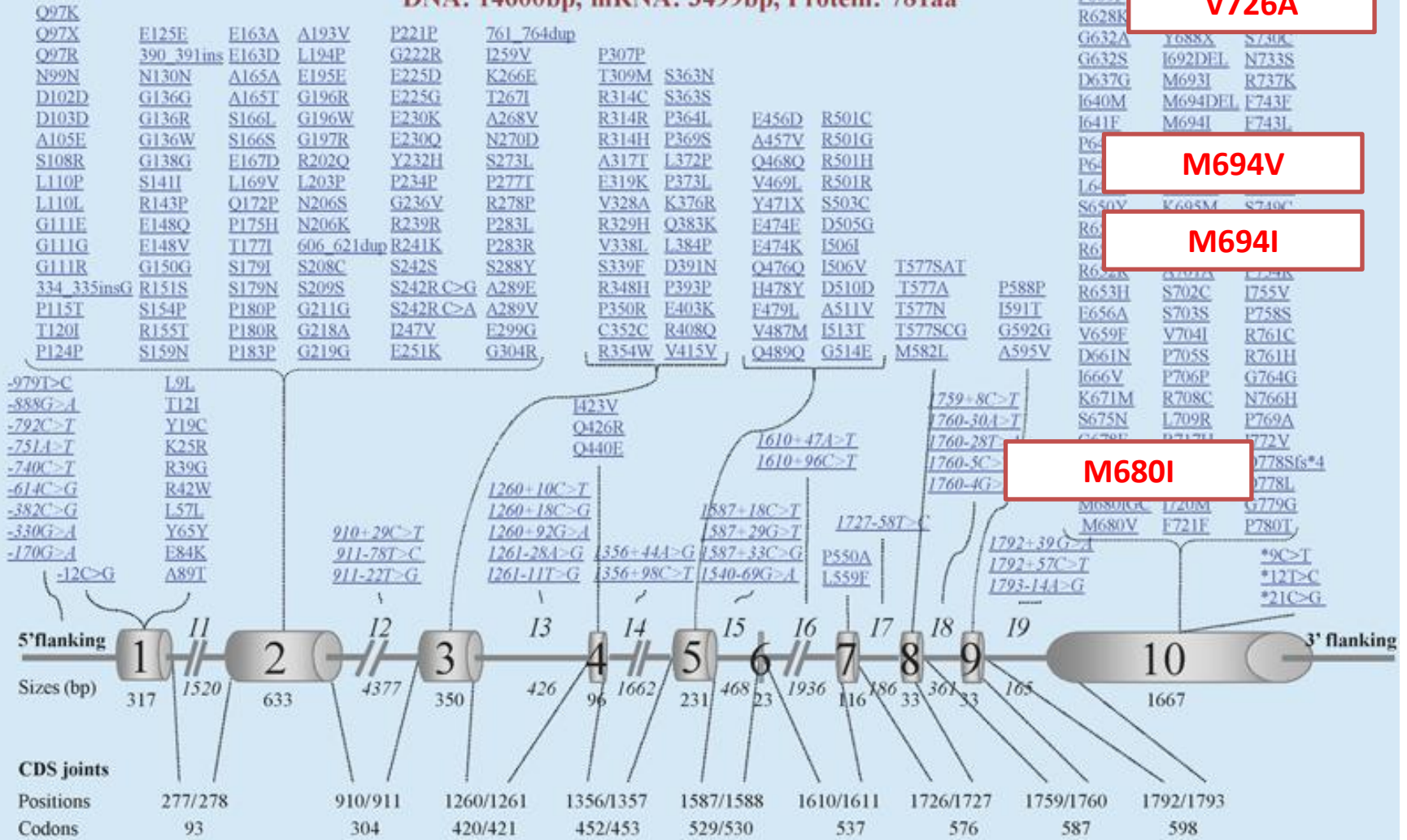
- Παθογόνοι: 5
- Πιθανόν παθογόνοι: 50
- Άγνωστης σημασίας: 94
- Πιθανόν καλοήθεις: 120
- Καλοήθεις: 9
- Μη ταξινομημένες: 27
- Μη επιλυμένες: 37

## Αλληλουχικές ποικιλίες *MEFV*



# MEFV NM\_000243.2 (16p13.3)

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



This graph shows the variant usual name (i.e. as first published). Please refer to the variant detail by clicking on its name for possible edited nomenclature.



## Περιστατικό 2

Κλινική εικόνα

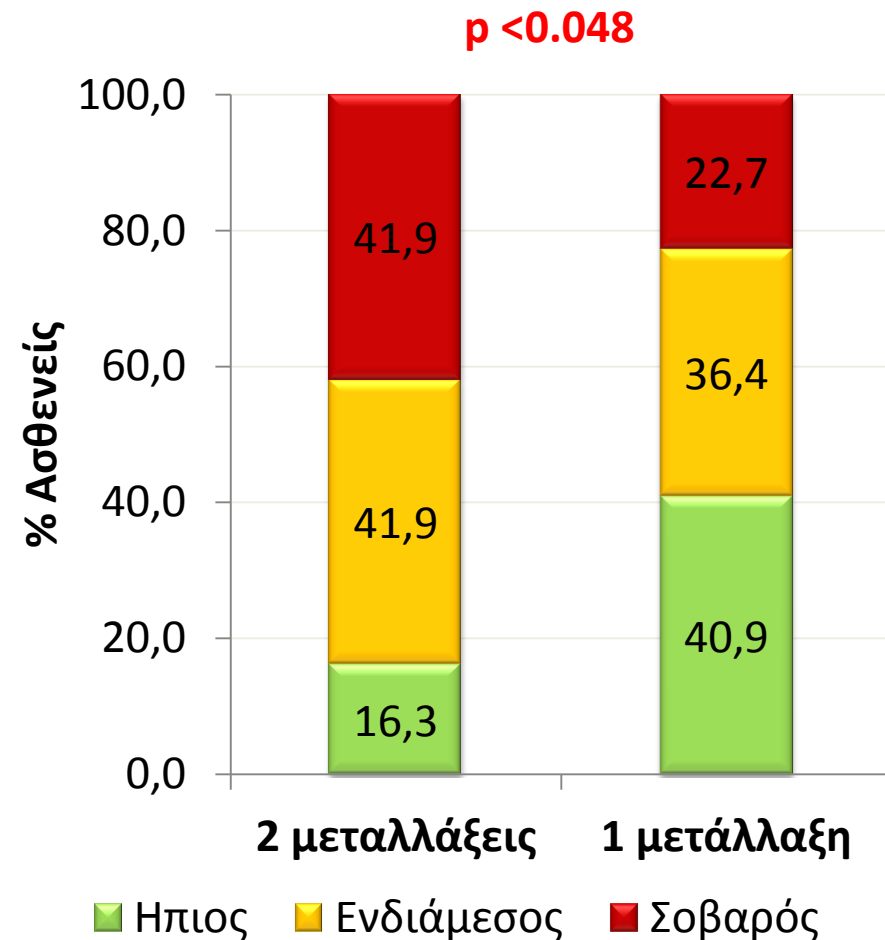
- Έφηβη 16 ετών με καταγωγή από τον Καύκασο
- Από 1 έτος πυρετικά επεισόδια κάθε μήνα ύψους 38-39°C και διάρκειας 3-5 ημερών με συνοδές αρθραλγίες γονάτων και άκρων χειρών στις κρίσεις
- Μεταξύ των κρίσεων: ασυμπτωματική
- Πολλές νοσηλείες σε Νοσοκομεία με αρνητικές καλλιέργειες, φυσιολογικές απεικονίσεις (α/α, CT, US), πολλές εμπειρικές αντιβιοτικές αγωγές
- ANA 1/80
- Αναζήτηση μεταλλάξεων *MEFV*: **αρνητική**
- Προσθήκη κολχικίνης 1mg/D: χωρίς νέα υποτροπή των κρίσεων
- **FMF?**

~~Μετάλλαξη~~

# Ο FMF είναι αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα (;)

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

## Φαινότυπος



## Concise Report

# The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated *MEFV* allele

Isabelle Koné-Paut<sup>1</sup>, Véronique Hentgen<sup>2</sup>, Severine Guillaume-Czitrom<sup>1</sup>,  
Sandrine Compeyrot-Lacassagne<sup>1</sup>, Tu-Anh Tran<sup>1</sup> and Isabelle Touitou<sup>3</sup>

TABLE 1. Frequency of *MEFV* heterozygotes in our genetic laboratory, according to the clinical status [6]

Diagnosis of FMF	At least two mutations	One mutation	No mutation	Total
Definite	339	86 14.8%	155 26.7%	580
Possible	90	96	341	527
Improbable	47	80	210	337
Total	476	262	706	1444



## Η κλινική εικόνα των ετεροζυγωτών *MEFV* μοιάζει με αυτήν των ομοζυγωτών

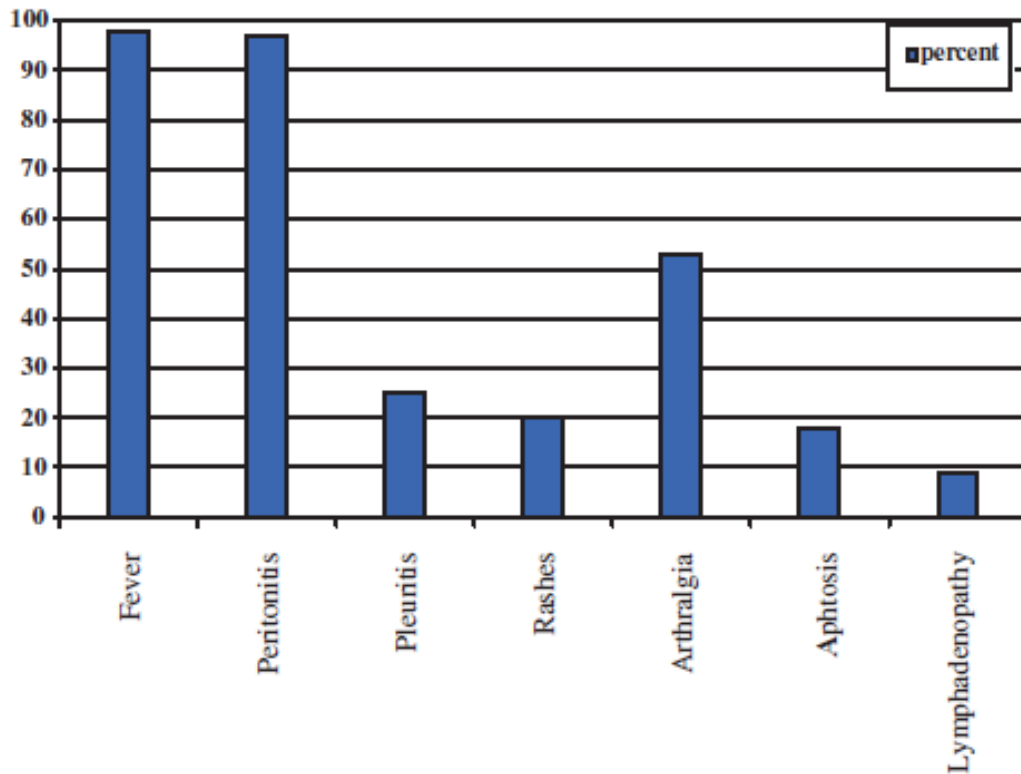


FIG. 1. Distribution (%) of main clinical symptoms in 94 *MEFV* heterozygotes patients with FMF-like disease.

- Κολχικίνη (0,5-2mg) χορηγήθηκε σε 82% των ασθενών και ήταν αποτελεσματική σε >90% αυτών

## **FMF χωρίς (ομόζυγη) αλλαγή στο *MEFV***

- Σπάνια μετάλλαξη (άλλο εξόνιο, ενδόνιο, προαγωγέας)
- Άλλη γενετική θέση (γενετική ετερογένεια)

Concise report

**Familial Mediterranean fever: breaking all the (genetic) rules**

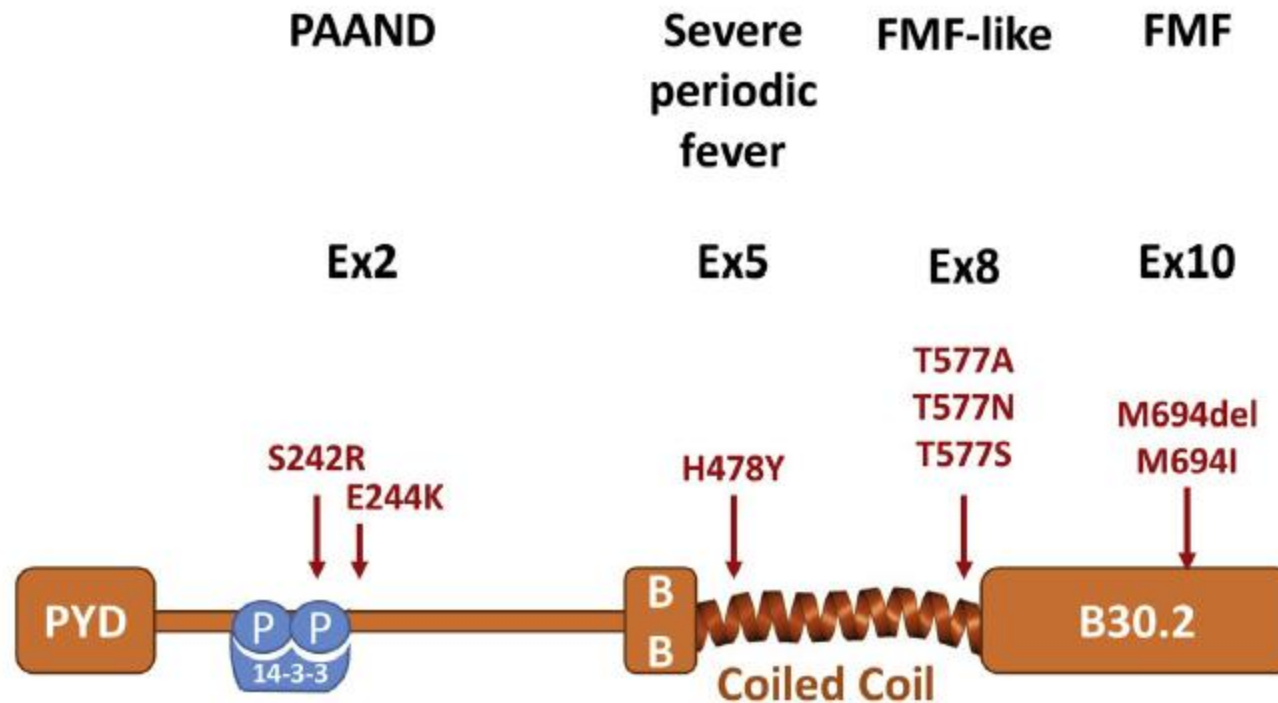
Alessandro Stella<sup>1</sup>, Fabiana Cortellessa<sup>1</sup>, Giuseppe Scaccianoce<sup>2,3</sup>,  
Barbara Pivetta<sup>4</sup>, Enrica Settimo<sup>3</sup> and Piero Portincasa<sup>3</sup>

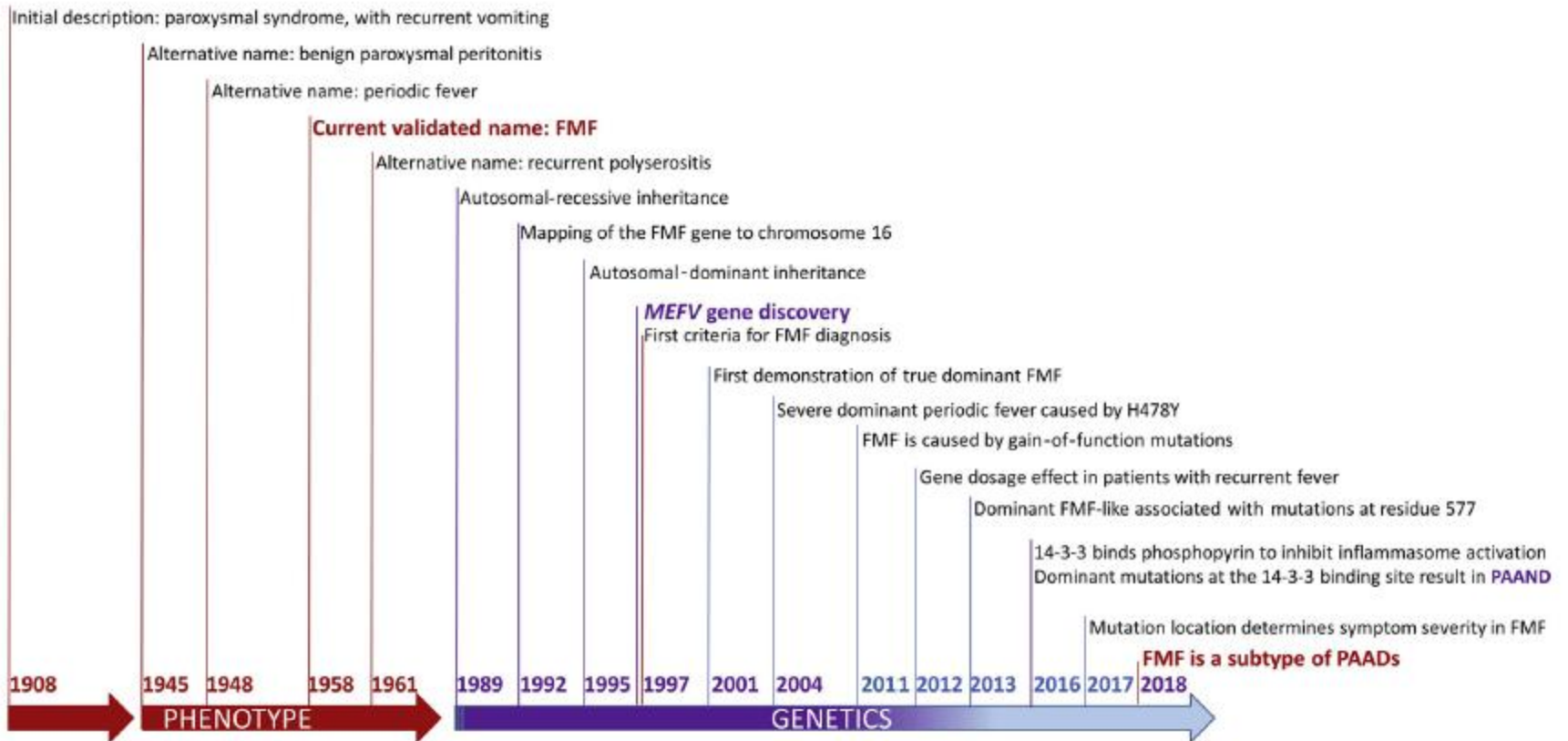
**The Changing Concepts Regarding the Mediterranean Fever Gene: Toward a Spectrum of Pyrin-Associated Autoinflammatory Diseases with Variable Heredity**

Guilaine Boursier, PharmD, PhD<sup>1</sup>, Veronique Hentgen, MD<sup>2</sup>, Guillaume Sarrabay, MD<sup>3,4</sup>,  
Isabelle Koné-Paut, MD<sup>5</sup>, and Isabelle Touitou, MD, PhD<sup>6</sup>

---

## Pyrin-associated autoinflammatory disease (PAAD)





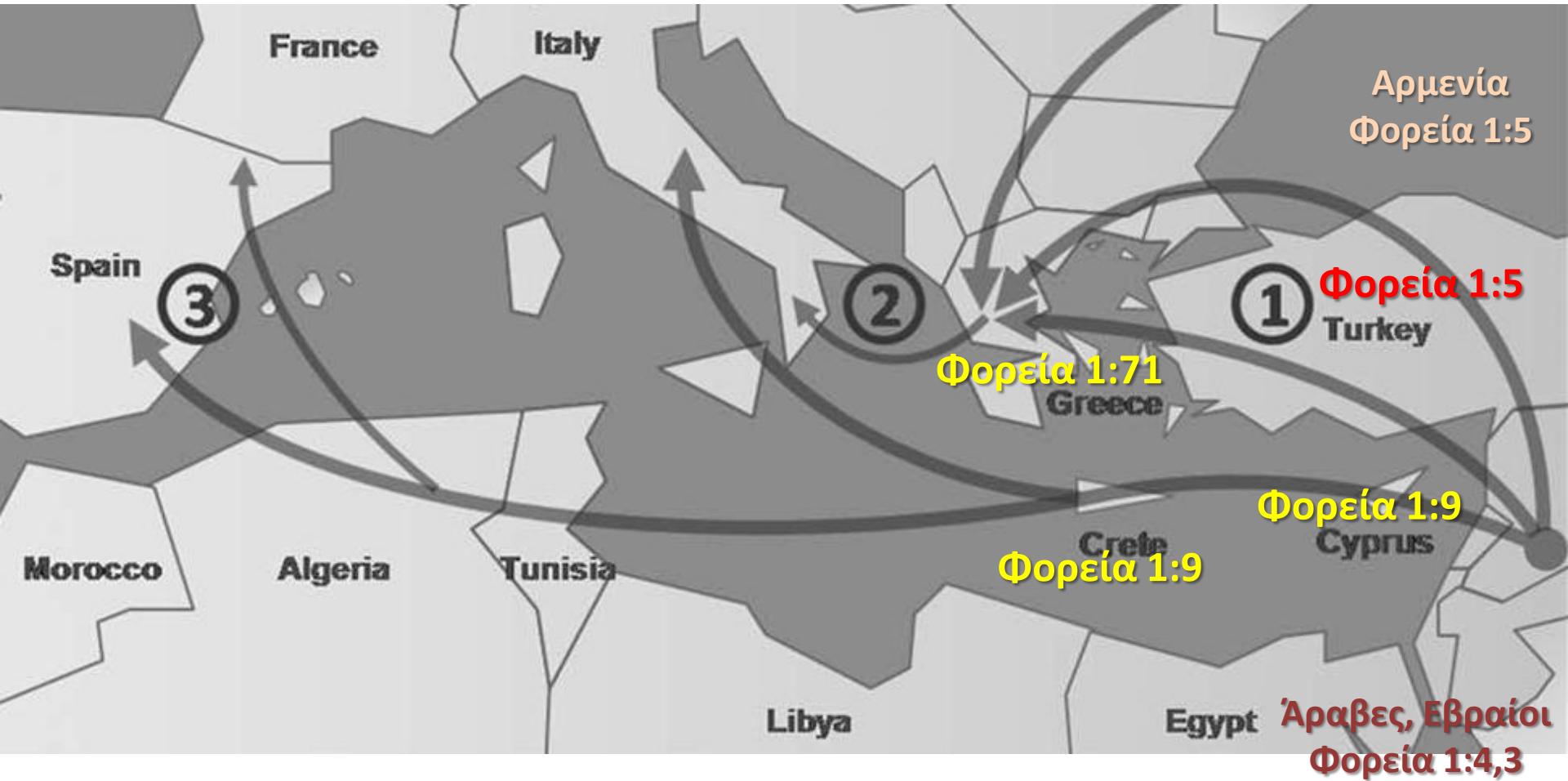
## Περιστατικό 3



- Άνδρας 42 ετών εμφανίζει επεισόδια πυρετού, κοιλιακά άλγη, διαρροϊκές κενώσεις, διαλείπουσα αρθρίτιδα γονάτων, άκρων χειρών & ποδών
- Κολοσκόπηση: εικόνα συμβατή με **ελκώδη κολίτιδα**
- Γενετικός έλεγχος *MEFV*: **Ετεροζυγωτία M680I**
- **Θα χορηγούσατε σε αυτόν τον ασθενή κολχικίνη;**



# Η πιθανή ιστορική εξάπλωση των παθογόνων *MEFV*



## Concise Report

# The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated *MEFV* allele

Isabelle Koné-Paut<sup>1</sup>, Véronique Hentgen<sup>2</sup>, Severine Guillaume-Czitrom<sup>1</sup>,  
Sandrine Compeyrot-Lacassagne<sup>1</sup>, Tu-Anh Tran<sup>1</sup> and Isabelle Touitou<sup>3</sup>

- Συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα: 11.7%
- SpA (5%)
- IBD- N. Crohn (5%)
- N. Castleman (1%)





ELSEVIER

Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



Original article

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

Bilade Cherqaoui<sup>a,b,\*,†</sup>, Linda Rossi-Semerano<sup>a,b</sup>, Sophie Geogin-Lavialle<sup>b,c</sup>, Perrine Dusser<sup>d</sup>, Caroline Galeotti<sup>a,b</sup>, Maryam Piram<sup>a,b</sup>, Véronique Hentgen<sup>b,e</sup>, Isabelle Toutou<sup>b,f</sup>, Isabelle Koné-Paut<sup>a,b</sup>



**PLOS** GENETICS

April 4, 2019

**PLOS** ONE

July 15, 2015

RESEARCH ARTICLE

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

Ziyan Wu<sup>\*,†</sup>, Shulan Zhang<sup>\*,†</sup>, Jing Li<sup>\*,†</sup>, Si Chen, Ping Li, Fei Sun, Xiaoting Wen, Wenjie Zheng, Fengchun Zhang, Yongzhe Li<sup>\*</sup>

RESEARCH ARTICLE

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

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

*D Cattan, C Notarnicola, N Molinari, I Toutou*

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

**ACTA PÆDIATRICA**  
 NURTURING THE CHILD

Acta Paediatrica ISSN 0803–5253

REGULAR ARTICLE

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

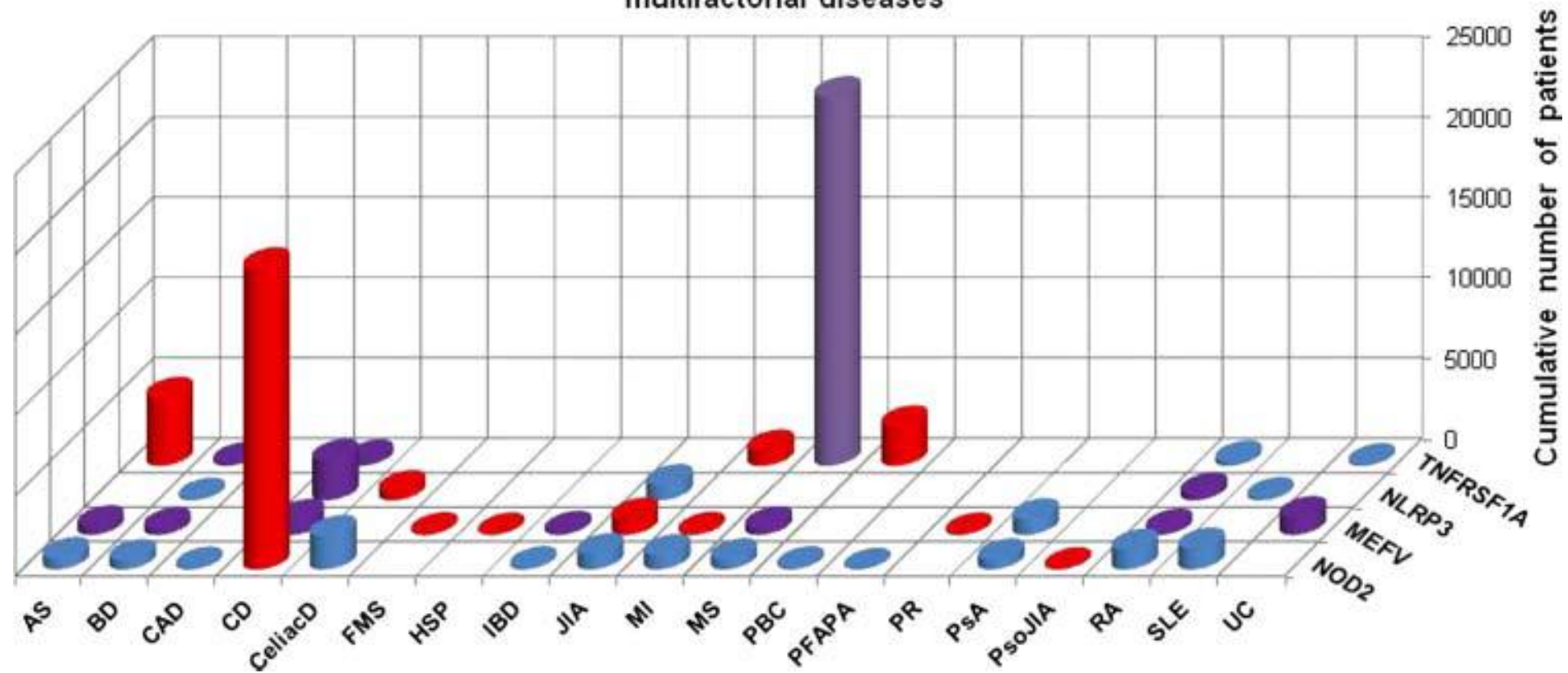
Cengiz Bayram<sup>1</sup>, Gülay Demircin ([gulaydemircin@hotmail.com](mailto:gulaydemircin@hotmail.com))<sup>2</sup>, Özlem Erdoğan<sup>1</sup>, Mehmet Bülbül<sup>1</sup>, Aysun Çaltık<sup>1</sup>, Sare G Akyüz<sup>1</sup>

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

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

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

Association of genes responsible for monogenic autoinflammatory diseases with multifactorial diseases



# Ανίχνευση μετάλλαξης σε κλινική εικόνα συμβατή με άλλη νόσο (ή σε υγιείς)

- Ατελής διαπερατότητα
- Μεταλλάξεις σε >1 γονίδια
- Τροποποίηση της εικόνας μιας μη κληρονομικής/πολυγονιδιακής νόσου;

# Αναφορές ασθενών με περιοδικό πυρετό και πλεονάζουσες μεταλλάξεις

*MEFV*

*TNFRSF1A*

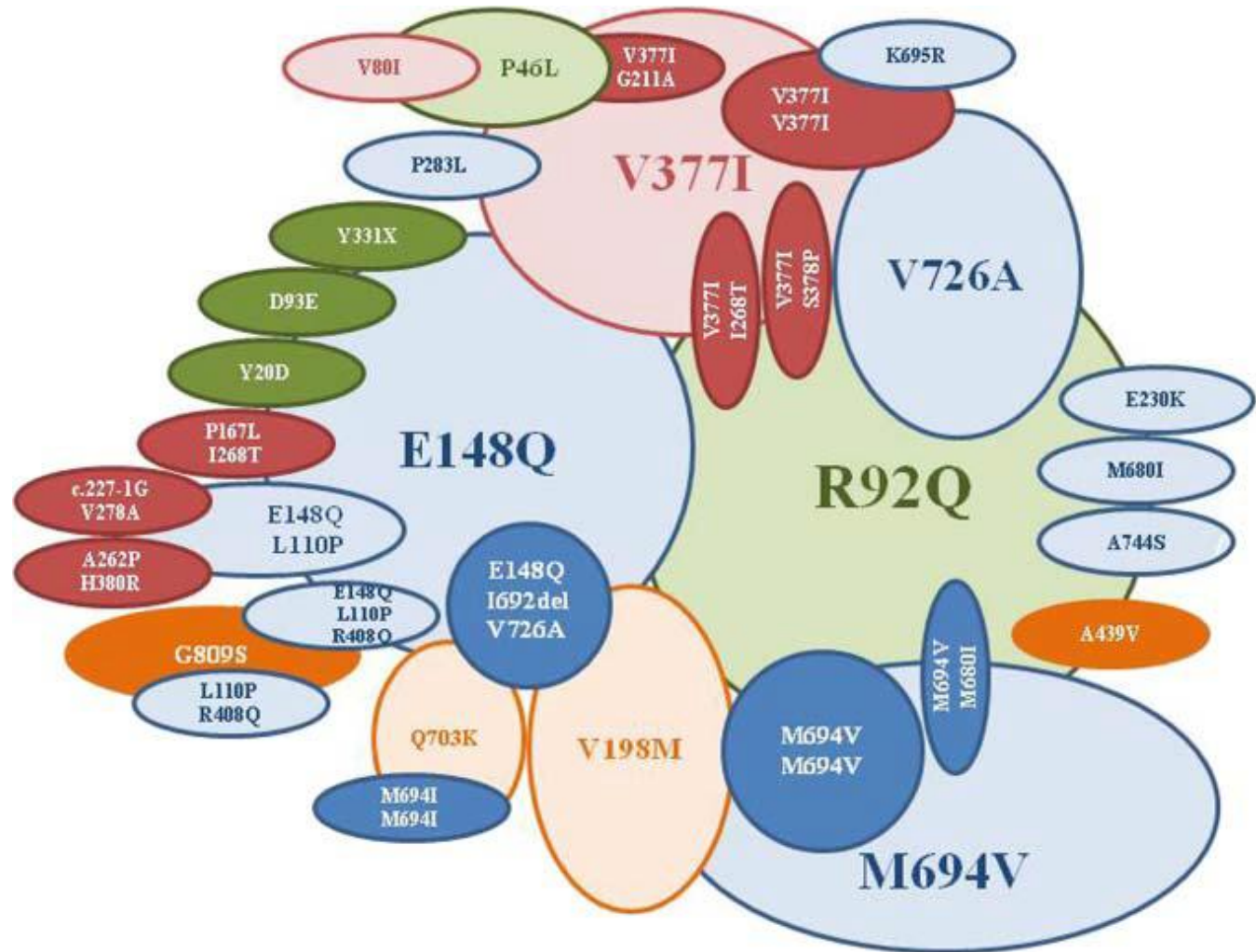
*MVK*

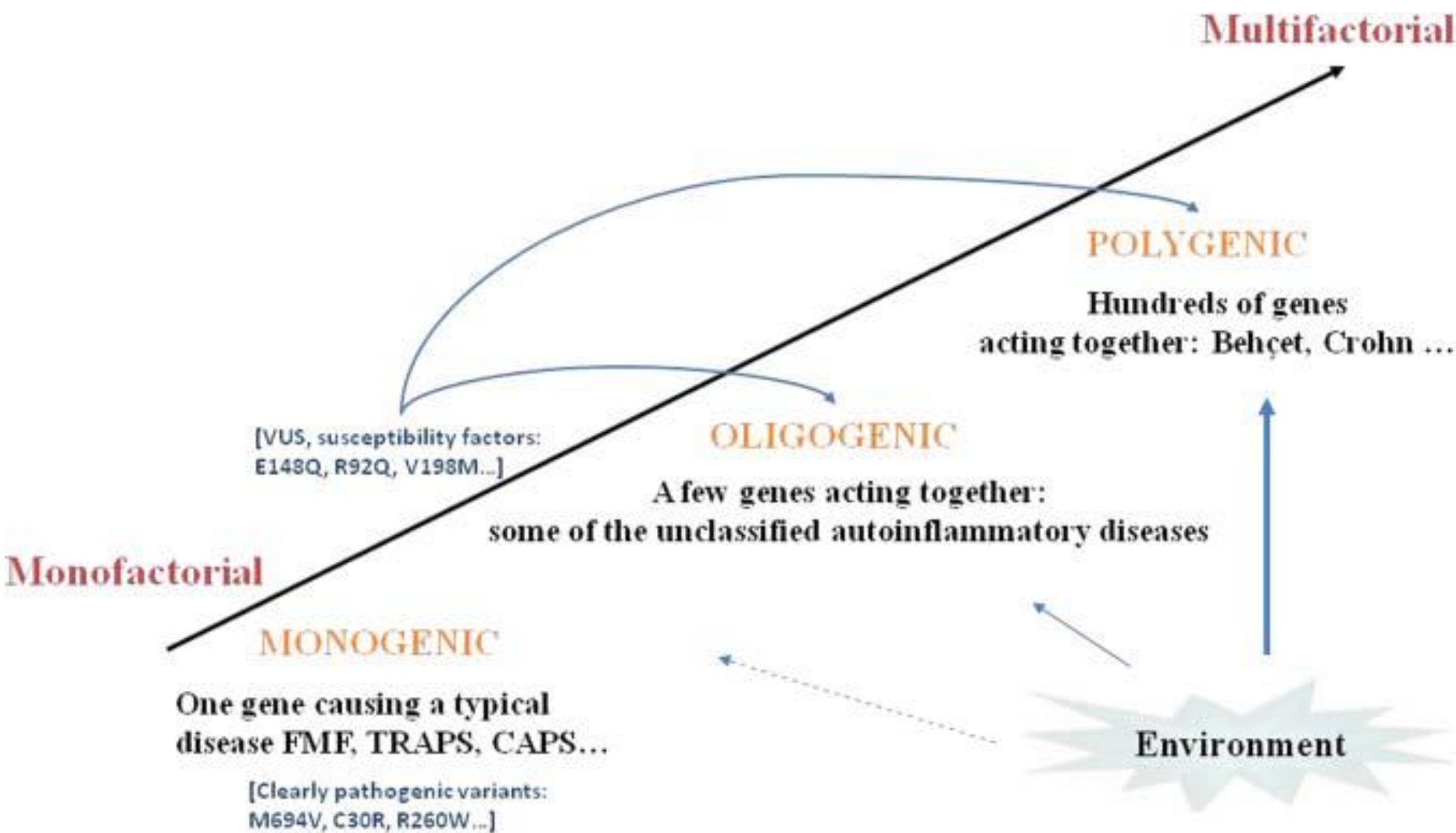
*NLP3*

Σκούρο:

γενετική

επιβεβαίωση





# Κλινική vs Γενετική Προσέγγιση

## A Clinical definition:



**Familial Mediterranean fever: FMF**  
(Polyserositis, periodic disease)

All patients complying with FMF clinical criteria, including:

- Cases with 2 *MEFV* mutations
- Cases with 0 or 1 *MEFV* mutations (Orphan or FMF-like patients)

### Genetic heterogeneity

Mutations in either of the following genes:  
*MEFV*, *MEFV2* (to be identified), other HRF

## B Pathophysiological definition



**Pyrin Associated Periodic Syndrome: PAPS**

All patients with 2 non allelic *MEFV* mutations, including:

- Cases with clinical criteria
- Atypical cases (clinical criteria not fulfilled)
- Asymptomatic individuals (incomplete penetrance, or phenotype 3)

### Genetic homogeneity

At least 2 mutations in *MEFV*

### Modifying effect

- Other genes
- Environment
- Epigenetics



# Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever

Gabriella Giancane,<sup>1</sup> Nienke M Ter Haar,<sup>2</sup> Nico Wulffraat,<sup>1</sup> Sebastiaan J Vastert,<sup>1</sup> Karyl Barron,<sup>3</sup> Veronique Hentgen,<sup>4</sup> Tilmann Kallinich,<sup>5</sup> Huri Ozdogan,<sup>6</sup> Jordi Anton,<sup>7</sup> Paul Brogan,<sup>8</sup> Luca Cantarini,<sup>9</sup> Joost Frenkel,<sup>10</sup> Caroline Galeotti,<sup>11</sup> Marco Gattorno,<sup>12</sup> Gilles Grateau,<sup>13</sup> Michael Hofer,<sup>14</sup> Isabelle Kone-Paut,<sup>15</sup> Jasmin Kuemmerle-Deschner,<sup>16</sup> Helen J Lachmann,<sup>17</sup> Anna Simon,<sup>18</sup> Erkan Demirkaya,<sup>19</sup> Brian Feldman,<sup>20</sup> Yosef Uziel,<sup>21</sup> Seza Ozen<sup>22</sup>

**Table 3** Recommendations for familial Mediterranean fever (FMF) genetic diagnosis

	Strength of evidence
1. FMF is a clinical diagnosis, which can be supported but not excluded by genetic testing	B
2. Consider patients homozygous for M694V at risk of developing, with very high probability, a severe phenotype	B
3. FMF patients carrying two of the common mutated alleles (homozygotes or compound heterozygotes), especially for M694V mutation or mutations at position 680 to 694 on exon 10, must be considered at risk of having a more severe disease	B
4. The E148Q variant is common, of unknown pathogenic significance and, as the only <i>MEFV</i> variant, does not support the diagnosis of FMF	B
5. Patients homozygous for M694V mutation are at risk of early onset disease	C
6. Individuals homozygous for M694V who are not reporting symptoms should be evaluated and followed closely in order to consider therapy	A
7. For individuals with two pathogenic mutations for FMF who do not report symptoms, if there are risk factors for AA amyloidosis (such as the country, family history and persistently elevated inflammatory markers, particularly serum amyloid A protein), close follow up should be started and treatment considered	B
8. Consultation with a geneticist is recommended to aid in the indication and interpretation of the genetic testing and diagnosis	C

1. Ο FMF είναι κλινική διάγνωση η οποία μπορεί να υποστηριχτεί, αλλά όχι να αποκλειστεί από γενετικές δοκιμασίες



## CLINICAL SCIENCE

# Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers

Marco Gattorno,<sup>1</sup> Michael Hofer,<sup>2,3</sup> Silvia Federici,<sup>4</sup> Federica Vanoni,<sup>5</sup> Francesca Bovis,<sup>6</sup> Ivona Aksentijevich,<sup>7</sup> Jordi Anton,<sup>8</sup> Juan Ignacio Arostegui,<sup>9</sup> Karyl Barron,<sup>10</sup> Eldad Ben-Cherit,<sup>11</sup> Paul A Brogan,<sup>12</sup> Luca Cantarini,<sup>13</sup> Isabella Ceccherini,<sup>14</sup> Fabrizio De Benedetti,<sup>15</sup> Fatma Dedeoglu,<sup>16</sup> Erkan Demirkaya,<sup>17</sup> Joost Frenkel,<sup>18</sup> Raphaela Goldbach-Mansky,<sup>19</sup> Ahmet Gul,<sup>20</sup> Veronique Hentgen,<sup>21</sup> Hal Hoffman,<sup>22</sup> Tilmann Kallinich,<sup>23</sup> Isabelle Kone-Paut,<sup>24</sup> Jasmin Kuemmerle-Deschner,<sup>25</sup> Helen J Lachmann,<sup>26</sup> Ronald M Laxer,<sup>27</sup> Avi Livneh,<sup>28</sup> Laura Obici,<sup>29</sup> Seza Ozen,<sup>30</sup> Dorota Rowczenio,<sup>26</sup> Ricardo Russo,<sup>31</sup> Yael Shinar,<sup>32</sup> Anna Simon,<sup>33</sup> Nataša Toplak,<sup>34</sup> Isabelle Touitou,<sup>35</sup> Yosef Uziel,<sup>36,37</sup> Marielle van Gijn,<sup>38</sup> Dirk Foell,<sup>39</sup> Claudia Garassino,<sup>40</sup> Dan Kastner,<sup>10</sup> Alberto Martini,<sup>40</sup> Maria Pia Sormani,<sup>6,41</sup> Nicolino Ruperto<sup>42</sup>

# Ποιους αφορούν τα κριτήρια;

Ασθενείς με:

- 1. Αύξηση των δεικτών οξείας φάσης (ΤΚΕ, CRP, SAA) σε αντιστοιχία με τις κλινικές εξάρσεις και**
- 2. Προσεκτική εξέταση πιθανών άλλων παθήσεων που προκαλούν σύγχυση (νεοπλάσματα, λοιμώξεις, αυτοάνοσες καταστάσεις, άλλες σύμφυτες βλάβες της ανοσίας) και μια λογική περίοδο υποτροπιάζουσας ενεργότητας νόσου (τουλάχιστον 6 μήνες)**

## FMF

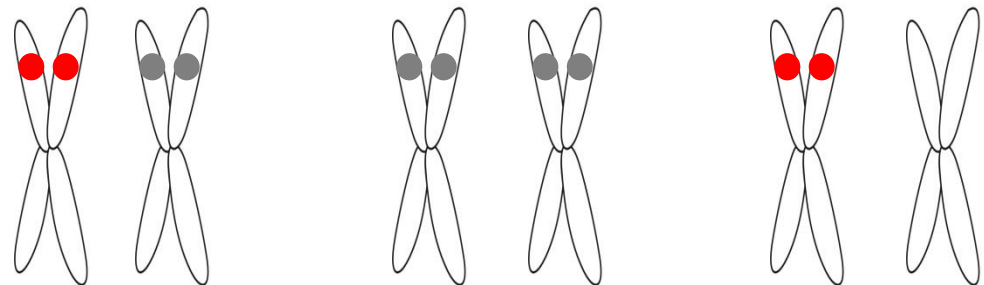
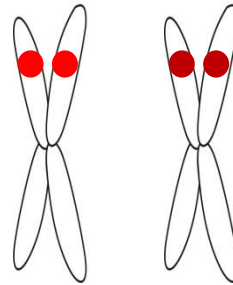
Presence of *confirmatory MEFV genotype\** and at least one among the following:

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.

OR

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

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.



Sensitivity: 0.94

Specificity: 0.95

Accuracy: 0.98

# Παράδειγμα αποτελέσματος γενετικού ελέγχου

## Αποτελέσματα

Γονίδιο	DNA	Πρωτεΐνη	dbSNP		Παθογονικότητα <sup>#</sup>
<i>IL10</i>	utr_3		rs45588933	ετερόζυγη	Άγνωστης παθογονικότητας
<i>MEFV</i>	c.2177T>C	p.Val726Ala	rs28940579	ετερόζυγη	Παθογονική
<i>NLRP7</i>	c.1082C>T	p.Ser361Leu	rs143169084	ετερόζυγη	Άγνωστης παθογονικότητας

## FMF

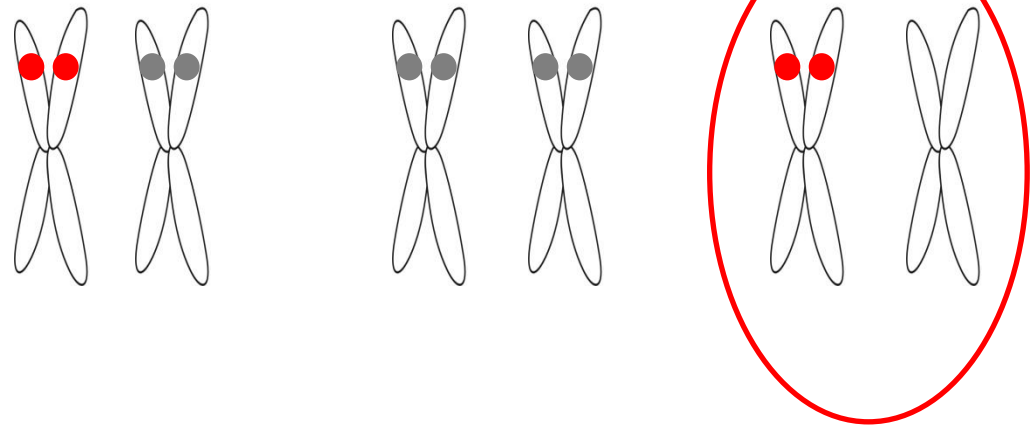
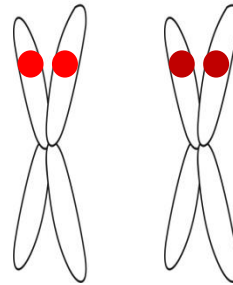
Presence of *confirmatory MEFV genotype\** and at least one among the following:

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.

OR

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

- ▶ Duration of episodes 1–3 days.
- ▶ Arthritis.
- ▶ Chest pain.
- ▶ Abdominal pain.



Sensitivity: 0.94

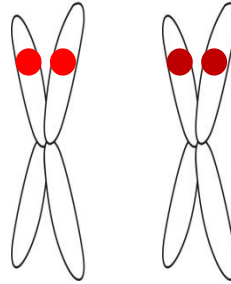
Specificity: 0.95

Accuracy: 0.98

## MKD

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

- ▶ Gastrointestinal symptoms.
- ▶ Cervical lymphadenitis.
- ▶ Aphthous stomatitis.



Sensitivity: 0.98

Specificity: 1

Accuracy: 1

# Αυτοσωμικά επικρατή νοσήματα

## 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

## TRAPS

Presence of confirmatory *TNFRSF1A genotype\** and *at least one* among the following:

- ▶ Duration of episodes  $\geq 7$  days.
- ▶ Myalgia.
- ▶ Migratory rash.
- ▶ Periorbital oedema.
- ▶ Relatives affected.

OR

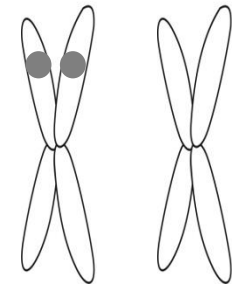
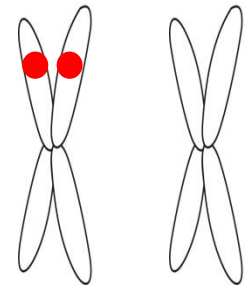
Presence of a *not confirmatory TNFRSF1A genotype†* and *at least two* among the following:

- ▶ Duration of episodes  $\geq 7$  days.
- ▶ Myalgia.
- ▶ Migratory rash.
- ▶ Periorbital oedema.
- ▶ Relatives affected.

Sensitivity: 0.95

Specificity: 0.99

Accuracy: 0.99



# Ελέγχονται οι ασυμπτωματικοί συγγενείς;

ARD Online First, published on June 1, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2011-201271

Recommendation

## Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers

Y Shinar,<sup>1</sup> L Obici,<sup>2</sup> I Aksentijevich,<sup>3</sup> B Bennetts,<sup>4</sup> F Austrup,<sup>5</sup> I Ceccherini,<sup>6</sup> J M Costa,<sup>7</sup> A De Leener,<sup>8</sup> M Gattorno,<sup>9</sup> U Kania,<sup>10</sup> I Kone-Paut,<sup>11</sup> S Lezer,<sup>12</sup> A Livneh,<sup>13</sup> I Moix,<sup>14</sup> R Nishikomori,<sup>15</sup> S Ozen,<sup>16</sup> L Phylactou,<sup>17</sup> L Risom,<sup>18</sup> D Rowczenio,<sup>19</sup> T Sarkisian,<sup>20</sup> M E van Gijn,<sup>21</sup> M Witsch-Baumgartner,<sup>22</sup> M Morris,<sup>23</sup> H M Hoffman,<sup>24</sup> I Toutou<sup>25</sup>

**Semin Arthritis Rheum. 2013 Dec;43(3):387-91**



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/semarthrit](http://www.elsevier.com/locate/semarthrit)



## Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever<sup>☆</sup>

Véronique Hentgen, MD<sup>a,\*</sup>, Gilles Grateau, MD<sup>b</sup>, Isabelle Kone-Paut, MD<sup>c</sup>, Avi Livneh, MD<sup>d</sup>, Shai Padeh, MD<sup>e</sup>, Michael Rozenbaum, MD<sup>f</sup>, Serge Amselem, MD, PhD<sup>g</sup>, Ruth Gershoni-Baruch, MD<sup>h</sup>, Isabelle Toutou, MD, PhD<sup>i</sup>, Eldad Ben-Chetrit, MD<sup>j</sup>

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on January 26, 2015 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on January 27, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2014-206844

Recommendation

## Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever

Gabriella Giancane,<sup>1</sup> Nienke M Ter Haar,<sup>2</sup> Nico Wulffraat,<sup>1</sup> Sebastiaan J Vastert,<sup>1</sup> Karyl Barron,<sup>3</sup> Veronique Hentgen,<sup>4</sup> Tilmann Kallinich,<sup>5</sup> Huri Ozdogan,<sup>6</sup> Jordi Anton,<sup>7</sup> Paul Brogan,<sup>8</sup> Luca Cantarini,<sup>9</sup> Joost Frenkel,<sup>10</sup> Caroline Galeotti,<sup>11</sup> Marco Gattorno,<sup>12</sup> Gilles Grateau,<sup>13</sup> Michael Hofer,<sup>14</sup> Isabelle Kone-Paut,<sup>15</sup> Jasmin Kuemmerle-Deschner,<sup>16</sup> Helen J Lachmann,<sup>17</sup> Anna Simon,<sup>18</sup> Erkan Demirkaya,<sup>19</sup> Brian Feldman,<sup>20</sup> Yosef Uziel,<sup>21</sup> Seza Ozen<sup>22</sup>



## Ελέγχονται οι ασυμπτωματικοί συγγενείς;

- *Γενικά δε συνιστάται*
- Θα μπορούσε να γίνει, μετά γενετική συμβουλευτική, στους ασυμπτωματικούς συγγενείς ασθενών με σοβαρό γονότυπο ή αμυλοείδωση. Αλλά ακόμη κι έτσι, η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας παραμένει αμφιλεγόμενη

### **Προγεννητικός και προεμφυτευτικός έλεγχος**

- Γενικά δε συνίσταται, αφού τα νοσήματα γενικά επιδέχονται θεραπείας
- Θα μπορούσε να γίνει, μετά γενετική συμβουλευτική, σε οικογένειες με σοβαρούς φαινοτύπους (MKD, CINCA)

# Ελέγχονται οι ασυμπτωματικοί συγγενείς (FMF);

## Αντί του γενετικού ελέγχου

- Ενημέρωση για τα συμπτώματα
- Έλεγχος δεικτών οξείας φάσης
  - Αν τουλάχιστον 2 φορές είναι αυξημένοι απουσία συμπτωμάτων θα μπορούσε να γίνει γενετικός έλεγχος μήπως αποκαλύψει υποκλινική νόσο
- Προφυλακτική θεραπεία με κολχικίνη σε ασυμπτωματικούς φορείς  
2 παθογόνων μεταλλάξεων θα μπορούσε να δοθεί αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου αμυλοείδωσης (χώρα διαβίωσης, οικογενειακό Hx, επίμονα υψηλοί δείκτες φλεγμονής, ιδίως SAA)

## Πριν ζητήσουμε γενετικό έλεγχο

- Ποιο νόσημα υποψιαζόμαστε βάσει κλινικής εικόνας, οικογενειακού ιστορικού, καταγωγής;
- Ποιος είναι ο τύπος κληρονομικότητας;
- Υπάρχει αναγνωρισμένη γενετική συσχέτιση (Πχ όχι PFAPA);
- Ασυμπτωματικά άτομα
  - Προγεννητικά: Όχι (Ίσως MKD, CINCA)
  - Προσυμπτωματικά: Υπό προϋποθέσεις
  - Μετά τα συμπτώματα: ΝΑΙ

# Αφού ζητήσουμε γενετικό έλεγχο

- Αν ανιχνευθεί αλληλουχική παραλλαγή (sequence variant) είναι **παθογόνος, καλήθης ή άγνωστης σημασίας;**
- Είναι αυτή σε **ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία;**
- Είναι σε **συμφωνία με το φαινότυπο;**
- Ποια είναι η συχνότητα της φορείας αλληλουχικών παραλλαγών στον πληθυσμό προέλευσης του ασθενούς;
- Πόσο συχνή είναι η απουσία ανιχνεύσιμων μεταλλάξεων σε ασθενείς με το φαινότυπο;
- *Λαμβάνοντας υπόψη τις συνέπειες που έχει η διάγνωσή μας για μια εφόρου ζωής θεραπεία και επ' άοριστο παρακολούθηση της οικογένειας*

# Κλινική Κρίση

