

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός - - Αμυλοείδωση (και η ελληνική εμπειρία)

Κώστας Κωνσταντόπουλος  
Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ  
Λαϊκό Νοσοκομείο  
Αθήνα

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός:  
το συχνότερο  
από τα λεγόμενα  
«αυτοφλεγμονώδη νοσήματα»

είναι

- κληρονομικά
- γενετικά ετερογενή
- μη-αυτοάνοσα

τα «αυτοφλεγμονώδη / **autoinflammatory** νοσήματα»  
(όρος του 2000)

- νοσήματα με ΚΟΙΝΑ κλινικά στοιχεία:
  - επεισόδια πυρετού
  - αρθρίτις
  - πολυορογονίτις

**Αλλά και ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ**

**Τι είναι τα «αυτοφλεγμονώδη»?**

**→ νοσήματα στα οποία:**

**ενώ υπάρχουν φαινόμενα φλεγμονής,  
ΔΕΝ υπάρχουν**

**-ούτε ειδικά αντισώματα**

**-ούτε εμφανής ρόλος Τ λεμφοκυττάρων**

(Curr Opin Immunol 2000; 12: 479)

ΤΑ **«αυτοφλεγμονώδη»**

διαφέρουν από τα

**«αυτοάνοσα»**

**στα «αυτοφλεγμονώδη νοσήματα»:**

**πάσχει η φυσική ανοσία**

**(innate immunity) →**

→ το “αρχέγονο” σκέλος του ανοσολογικού μηχανισμού

**ενώ:**

**στα αυτοάνοσα νοσήματα**

**πάσχει η επίκτητη ανοσία**

**(adopted immunity)**

# ΣΠΑΝΙΑ αλλά ΠΟΛΥ ενδιαφέροντα **διότι,**

οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί,

**εμπλέκονται ΚΑΙ**

σε νοσήματα

περισσότερο συχνά:

- Ρευματοειδής Αρθρίτης
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις
- Νόσος Behet
- Νόσος Crohn
- υποτροπιάζουσα περικαρδίτις
- χρόνια «πυελική φλεγμονή»  
γυναικών
- μερικές σαρκοειδώσεις
- κλπ

# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

Φέρεται με πολλά άλλα ονόματα:  
(κατά συγγραφείς και χώρες)

- Περιοδική Νόσος
- Περιοδική κοιλιαλγία
- Παροξυσμικό σύνδρομο
- Περιοδικός Πυρετός
- Περιοδική περιτονίτις
- Αρμενική Νόσος
- Υποτροπιάζουσα πολυρογονίτις
- Παροξυσμική πολυρογονίτις
- Σύνδρομο Siegal-Cattan-Mamou
- κλπ





# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

γιατί τα πολλαπλά ονόματα:



είναι **ΜΙΑ** νόσος ...;;;  
-ή πολλές ...;;;



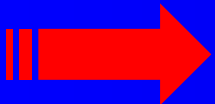
... μήπως υπάρχει  
ποικιλομορφία παρουσίασης  
της ίδιας νόσου  
σε επί μέρους πληθυσμούς...;;;

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

κληρονομική νόσος με  
υποτροπιάζουσες επώδυνες κρίσεις  
κοιλίας, θώρακος, αρθρώσεων  
συχνά με πυρετό.



«εμπύρετη επεισοδιακή υμενίτιδα»



Επί επανειλημμένων κρίσεων επιπλέκεται με  
αμυλοείδωση νεφρών AA  
→ νεφρική ανεπάρκεια

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός



- κληρονομείται με «υπολειπόμενο χαρακτήρα»
- οι «κρίσεις» δεν έχουν εμφανή αίτια
- η συχνότητα κυμαίνεται (κλασσικά «μηνιαία»)
- διαρκεί 6 μέ 72 ώρες

έναρξη παιδική ηλικία, <10% μετά το 18<sup>ο</sup> ετος

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός στην Ελλάδα τι συμβαίνει;

είναι “ανύπαρκτος”  
(όπως παραδοσιακά διδάσκεται...)

ή

...μήπως μένει “αδιάγνωστος”  
(όπως συμβαίνει και αλλού)...

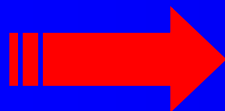
# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

διαπιστώσεις:

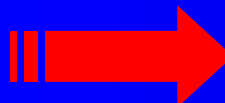
- ✓ η νόσος γενικά ΔΕΝ είναι σοβαρή
- ✓ οι κρίσεις προλαμβάνονται με αγωγή



**δύο** ΕΠΙΦΥΛΑΞΕΙΣ:



1. Μερικοί οδηγούνται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια



2. Οι αδιάγνωστοι ταλαιπωρούνται με άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις για όσο μένουν αδιάγνωστοι

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός



συχνός σε άτομα καταγωγής Εβραϊκής, Αρμενικής, Αραβικής, Τουρκικής....

...ΑΛΛΑ...

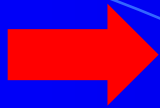
...παρατηρείται πρακτικά σε **όλους τους Μεσογειακούς πληθυσμούς**

(δεδομένα\* από Ιταλία-Ισπανία-Κύπρο κλπ)

\*

και : Ινδία-Κίνα-Ιαπωνία, Ν. Ζηλανδία (!)

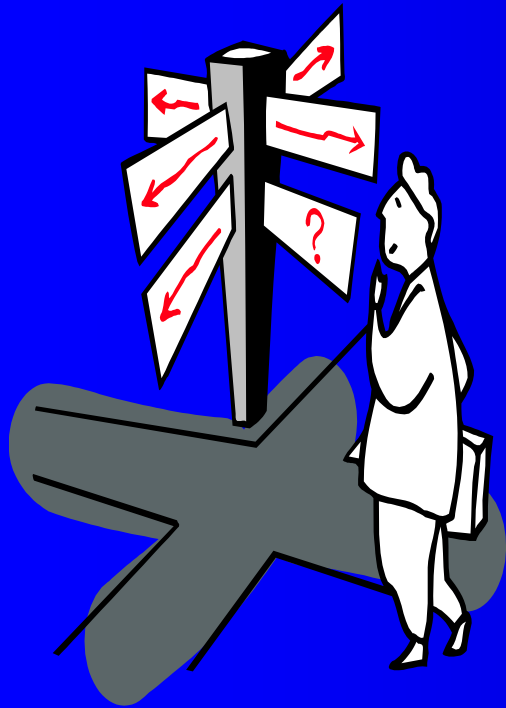
# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός



ανευρίσκεται παγκόσμια !  
(καθόλου «Μεσογειακός»)



# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός



ποιά είναι η κατάσταση της Ελλάδας ?

**γεωγραφικά:**

είμαστε “οριακή” χώρα  
στο «μεταξύ» Ευρώπης-Ασίας-Αφρικής

**ιστορικά:**

έχουμε κάπου 3000 χρόνια ιστορίας από  
ξένες εισβολές / κατακτήσεις και από «δύση»  
και από «ανατολή»



# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

«σπανία (;) νόσος»

μέχρι τώρα θεωρείται «σπάνιος» στην Ελλάδα...

-η διάγνωση τίθεται σπάνια...

-δεν υπάρχουν «ειδικοί»...-

-δεν υπάρχει «εθνικό αρχείο πασχόντων»...

-δεν έχουν γίνει επιδημιολογικές μελέτες...<sup>17</sup>

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

→ «σπανία (;) νόσος»

**οι ΓΝΩΣΤΟΙ πάσχοντες: →**

**κυρίως μέλη «φυλετικών μειονοτήτων»**

→ αποφυγή «στιγματισμού» → πρόσθετο εμπόδιο καταγραφής

**άρα → ερώτημα ...**

**μήπως.....**

# **ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός**

**... θεωρείται «σπάνιος» στην Ελλάδα  
από «παράδοση» ;**



**...ΑΚΟΜΗ...**

# ΜΗΠΩΣ ...

.... αυτή η «σπανιότητα» είναι πλασματική;;;

- τον διδασκόμεθα ως «σπάνιο»
- ΔΕΝ λαμβάνεται υπόψιν στην δδ
- ο έλληνας κλινικός → μη «ευαισθητοποιημένος»
- έλλειψη εργαστηριακής επιβεβαίωσης (μέχρι πρόσφατα)

**...ακόμη...**

➤ η Ελλάδα γειτονεύει με χώρες με υψηλή συχνότητα Μεσογειακού Πυρετού όπως:

**Τουρκία**

**Κύπρος**

**Ιταλία (“Magna Grecia”)**

# επιβεβαίωση: μέχρι το 1997 αδύνατη

- εργαστηριακή επιβεβαίωση → τελείως αδύνατη δοκιμασίες in vivo: πολύπλοκες, επικίνδυνες, ανακριβείς, αναξιόπιστες → **test metaraminole**
- διάγνωση: μόνο με κλινικά κριτήρια (ιστορικό / προσωπικό-οικογενειακό-φυλετικό) π.χ. κριτήρια TEL-HASHOMER

**ΟΜΩΣ: εάν ΑΔΙΑΓΝΩΣΤΟΣ → ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΣ**

- **αμυλοείδωση**
- **περιττές χειρουργικές επεμβάσεις**

**ΕΝΩ:**

**εφικτή**

**η ανακούφιση**

**των συμπτωμάτων**

**με κολχικίνη**

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

δύο σταθμοί:

**1974:** κολχικίνη → κρίσεις

(ο Peter Goldfinger - αλλά ίσως προηγήθηκαν άλλοι)



# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

1997:



- γίνεται απομόνωση-κλωνοποίηση του γονιδίου
- εισάγεται μοριακή εξέταση «επιβεβαίωσης»

# αίτιο:

-μετάλλαξη ενός γονιδίου (MEFV)

που (φυσιολογικά) κωδικοποιεί μιά πρωτεΐνη

(«πυρίνη» ή «μαρενοστρίνη»)

# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

χαρακτηριστικά πυρίνης:

- υπάρχει φυσιολογικά σε όλους μας (πάσχοντες και μη)
- mRNA μόνο σε κύτταρα της φλεγμονώδους αντίδρασης (πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα, μονοπύρηνα)

# χαρακτηριστικά πυρίνης

- κωδικοποιείται από την περιοχή MEFV στο χρωμόσωμα 16p13.3
- μεγάλο γονίδιο (10 εξώνια)
- κωδικοποιεί προϊόν από 781 αμινοξέα «πυρίνη»
- λειτουργία-αίνιγμα
- «ομολογία» αλληλουχιών μορίου πυρίνης σπονδυλωτών
- πειραματικώς η απουσία MEFV → ΑΣΥΜΒΑΤΗ με επιβίωση του εμβρύου

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

**Αίτιο:**  
**μεταλλάξεις της πυρίνης**  
**συνήθως σημειακές (ένα νουκλεοτίδιο)**  
**σπανιώτατα “τριπλέττα”**  
**έχουν ευρεθεί > 218**  
**(πολλές αφορούν 1 περίπτωση ή 1 οικογένεια)**

# 16

## 90 million base pairs

- Methemoglobinemias, alpha
- Erythremias, alpha
- Heinz body anemias, alpha
- Alpha-thalassemial/mental retardation
- Axis inhibitor
- Hepatocellular carcinoma
- Rubenstein-Taybi syndrome
- Tuberous sclerosis
- Polycystic kidney disease, adult type I
- Leukemia, acute myelomonocytic
- Pseudoxanthoma elasticum
- Epilepsy, myoclonic, infantile
- MHC class II deficiency
- Retinitis pigmentosa
- Atopy, susceptibility to
- Glycogenesis, hepatic, autosomal
- Medullary cystic kidney disease, autosomal dominant
- Convulsions, infantile and paroxysmal choreoathetosis
- Arthrocutaneous granulomatosis (Blau syndrome)
- Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis
- Wilms tumor
- Hypodontia, autosomal recessive
- Cocaine- and antidepressant-sensitive
- Orthostatic intolerance
- Leukemia, acute myelogenous
- Macular dystrophy, corneal
- Cataract, Marmor type
- Norum disease
- Fish-eye disease
- Tyrosinemia, type II
- Breast cancer antiestrogen resistance
- Fibrosis of extraocular muscles, congenital
- Fanconi anemia, complementation group A
- Lymphedema with distichiasis
- Spastic paraplegia
- Chronic granulomatous disease, autosomal
- Giant axonal neuropathy
- Urolithiasis, 2,8-dihydroxyadenine
- Mucopolysaccharidosis
- UV-induced skin damage, vulnerability to
- Thalassemia, alpha
- Erythrocytosis
- Heinz body anemia
- Hemoglobin H disease
- Hypochromic microcytic anemia
- GABA-transaminase deficiency
- Cataract, congenital, with microphthalmia
- Polycystic kidney disease, infantile severe
- Ubiquitin-specific protease, herpes virus-associated
- Xeroderma pigmentosum, group F
- Microhydranencephaly
- Tamm-Horsfall glycoprotein
- Cerebellar degeneration-related antigen
- Familial Mediterranean fever
- Liddle syndrome
- Pseudohypoadosteronism, type I
- Batten disease
- Mitral valve prolapse, familial
- Brody myopathy
- Retinoblastoma-binding protein
- Inflammatory bowel disease (Crohn disease)
- Myxoid liposarcoma, fusion gene in
- Cylindromatosis, familial
- Spiegler-Brooke syndrome
- Townes-Brocks syndrome
- Retinoblastoma
- Gitelman syndrome
- Bardet-Biedl syndrome
- Leukemia, acute myeloid, M4Eo subtype
- Ras-related gene associated with diabetes
- Endometrial carcinoma
- Ovarian carcinoma
- Breast cancer, lobular
- Gastric cancer, familial
- Benzene toxicity, susceptibility to
- Leukemia, postchemotherapy, susceptibility to
- Spinocerebellar ataxia
- Stomatocytosis, dehydrated hereditary
- Pseudohyperkalemia, familial



### MEFV GENE LOCUS

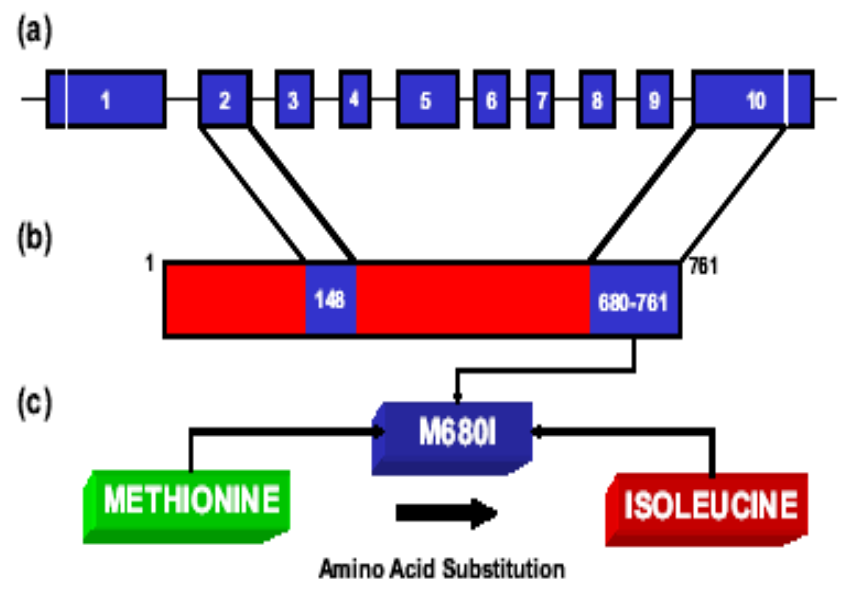


Figure 3  
**M680I Missense Mutation.** Illustration of the unspliced *MEFV* gene locus with exons 1–10 depicted (a), the spliced mRNA transcript revealing exon 2 and exon 10 and their respective codon number identifying where the nine most common mutations for FMF have been identified (b); a diagram illustrating the derivation of the M680I mutation from exon 10 with the amino acid methionine (wild-type) substituted with isoleucine at codon 680 (c).

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

→ κλινικά ετερογενής

-κάποτε ετερογενής μεταξύ μελών οικογενείας

Διακρίνονται 3 “φαινότυποι” της νόσου

I, II και III

**“φαινότυπος I”**

**κλινικώς τυπική εικόνα  
μοριακώς ομοζυγώτης  
(ή διπλός ετεροζυγώτης)**



## **“φαινότυπος II”**

**απουσία κλινικών συμπτωμάτων  
πρώτη εκδήλωση αμυλοείδωση  
μοριακώς ομοζυγώτης ή διπλός  
ετεροζυγώτης**

**“φαινότυπος III”** («σιωπηλή/silent μορφή»)

πλήρης απουσία συμπτωμάτων

η μοριακή διάγνωση προκύπτει **ΤΥΧΑΙΑ**

**ΜΟΡΙΑΚΑ** → ομοζυγώτης ή διπλός

ετεροζυγώτης

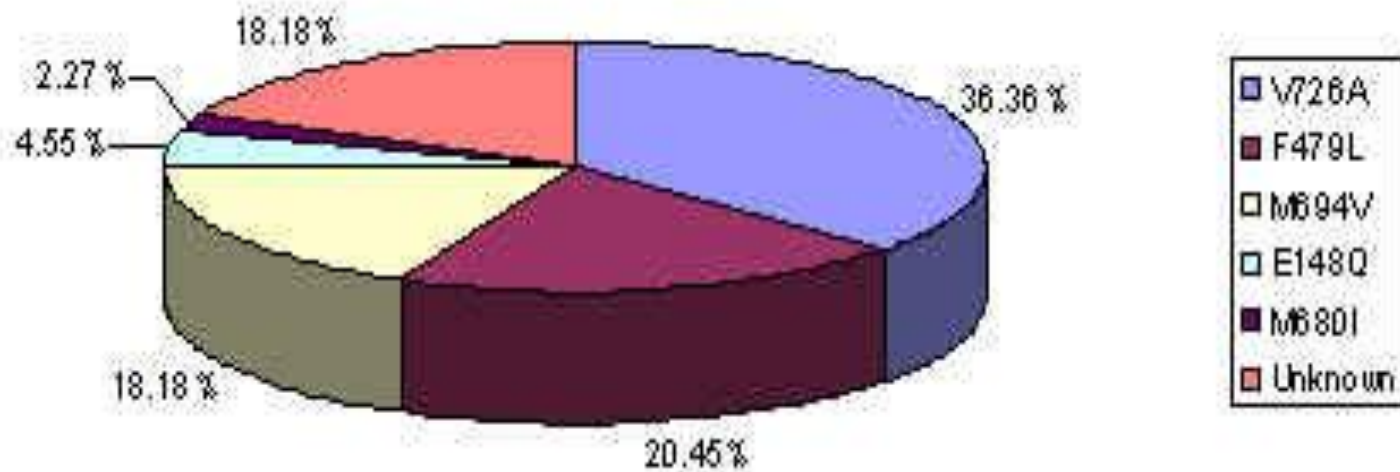
**“φαινότυπος II”** («σιωπηλή/silent μορφή»)

**Υπάρχουν πληθυσμοί (Εβραίοι Askenazi /Εβραίοι Ιράκ με μεγάλη συχνότητα ΜΗ πασχόντων ομοζυγωτών**

**που ΟΜΩΣ...**

**...κινδυνεύουν για αμυλοείδωση  
επιβαλλεται ελεγχος/ μοριακός και νεφρών**

# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ (κατανομή μεταλλάξεων)



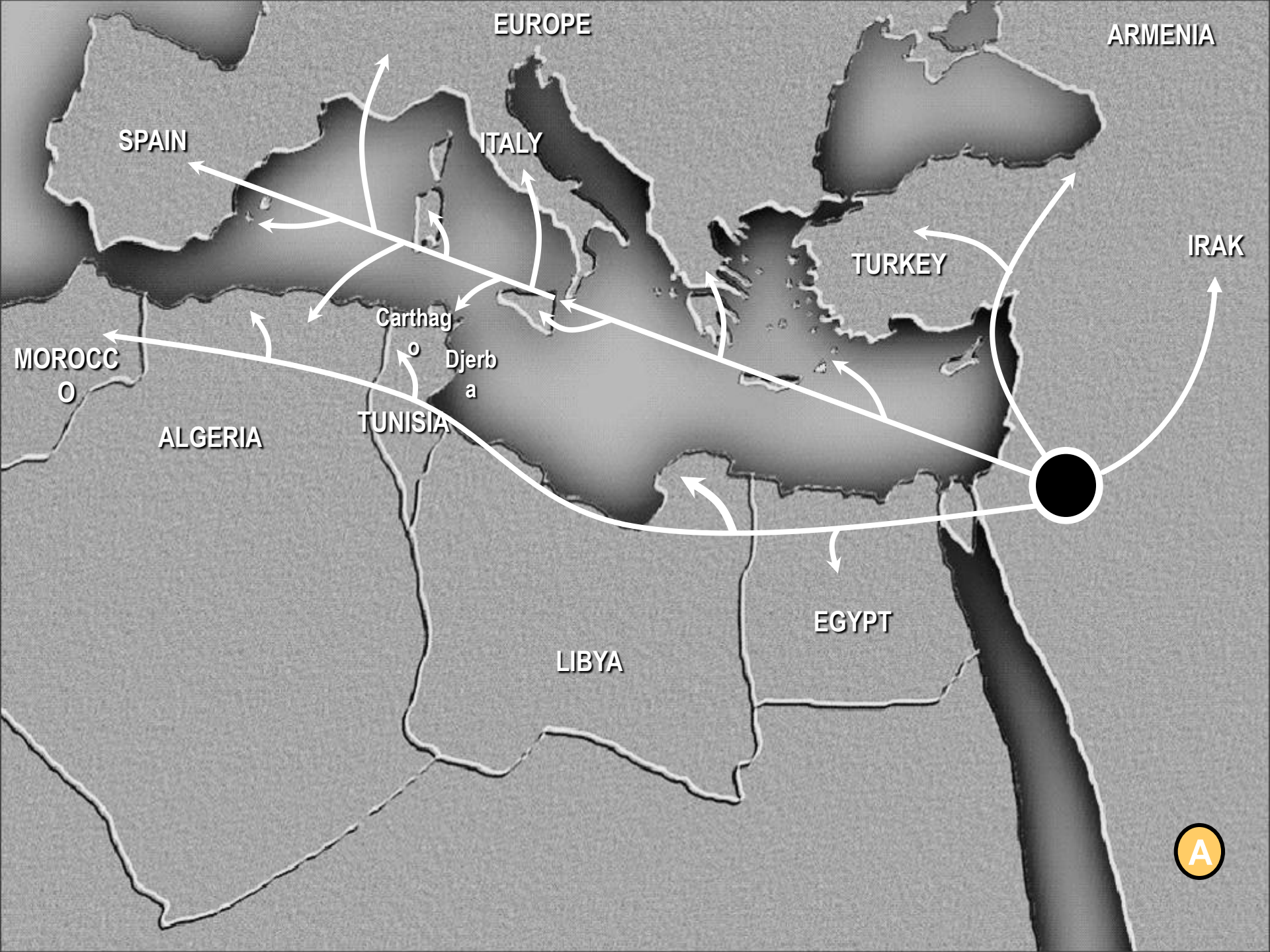
# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

εκτιμήσεις....

- Μετάλλαξη προ-Βιβλικής εποχής (πριν το 2500 π.Χ.)...
- προέλευση μετάλλαξης:
- Μέση Ανατολή...

αν-απάντητα....

- -γιατί διαδόθηκε σε (κάποιους) πληθυσμούς η μετάλλαξη?
- -βιολογικό πλεονέκτημα ετεροζυγωτών?



EUROPE

ARMENIA

SPAIN

ITALY

TURKEY

IRAK

Carthag

Djerb  
a

MOROCCO  
O

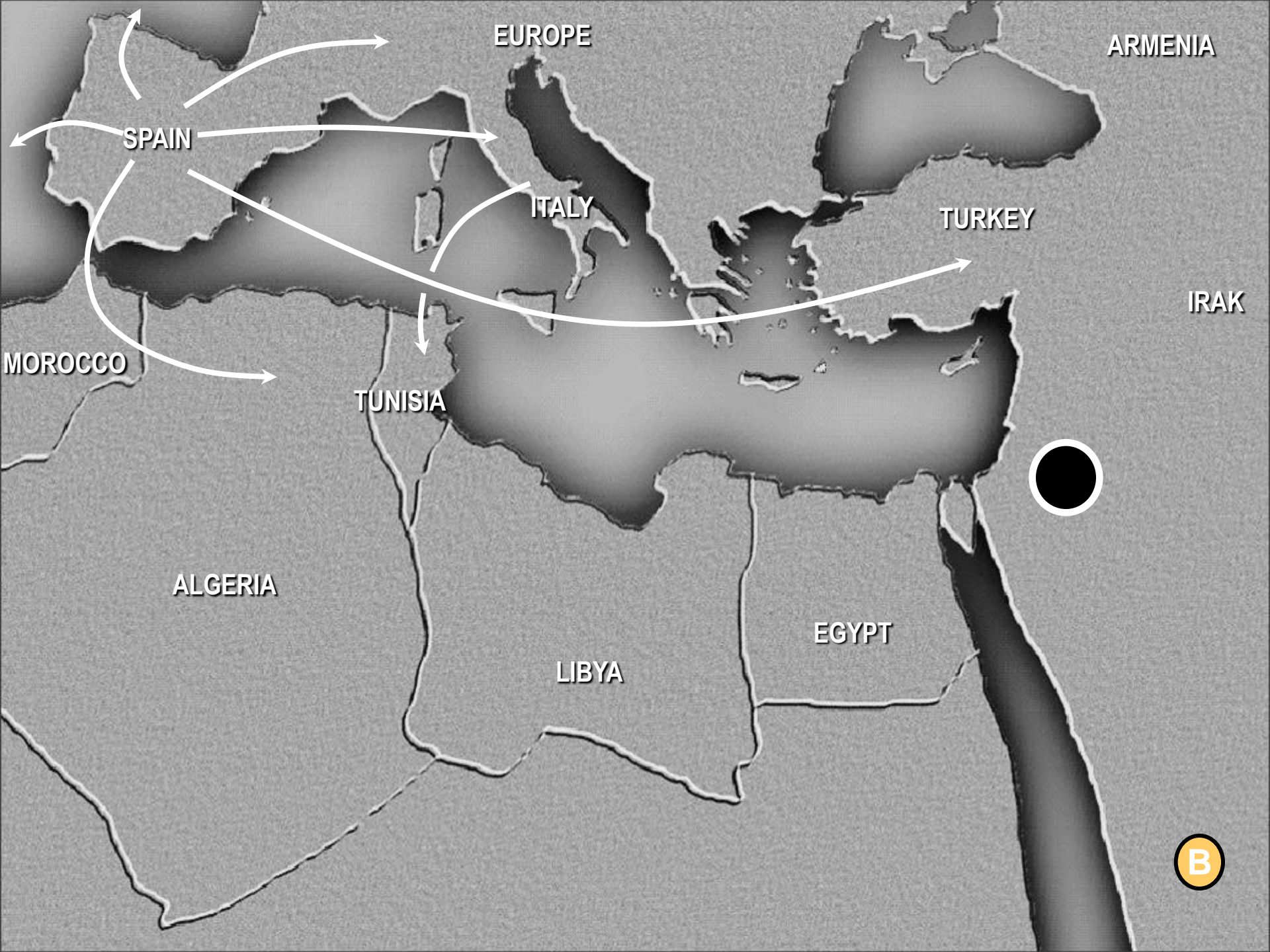
ALGERIA

TUNISIA

LIBYA

EGYPT

A



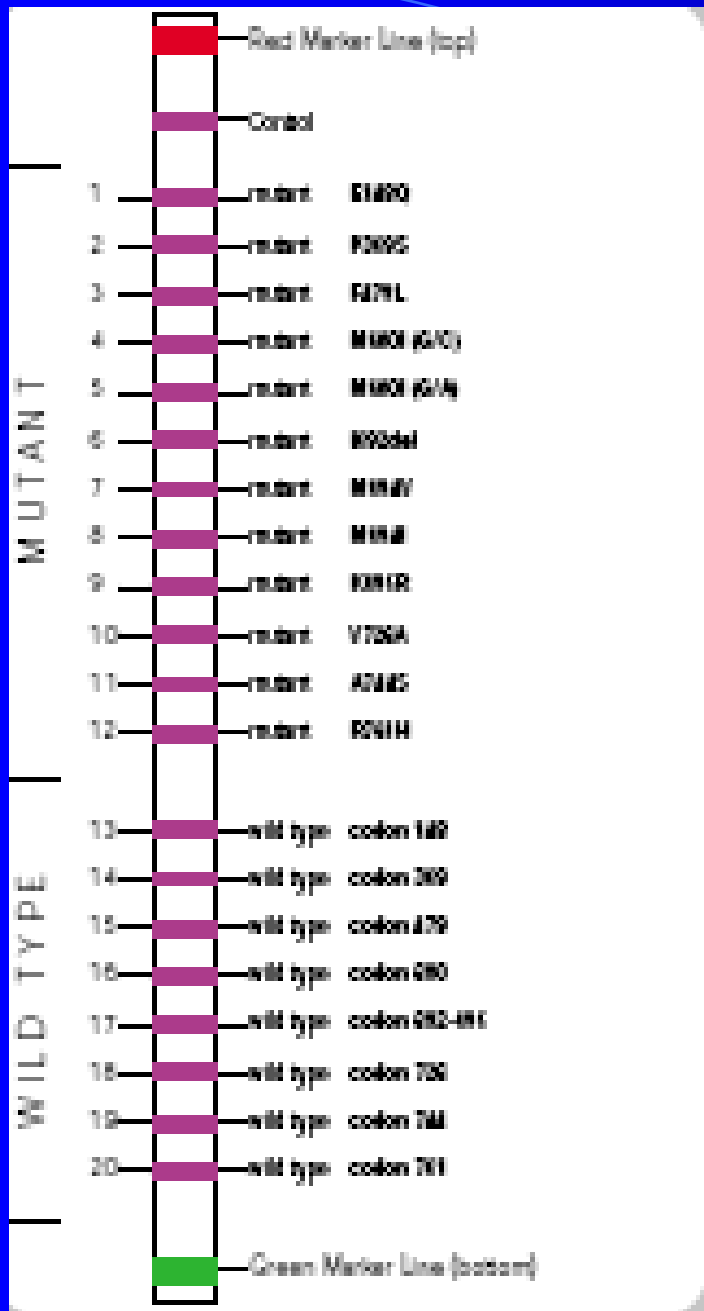
# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

το Τμήμα μας, από το 1997 μέχρι σήμερα

έχει μελετήσει ή / και επιβεβαιώσει  $>170$  περιστατικά της νόσου

μοριακή μελέτη → απλούστατη





#### TEST RESULTS:

For each polymorphic position, one of three possible staining patterns may be obtained:

1. wild type probe only: normal genotype
2. wild type and mutant probe: heterozygous genotype (carrier individual)
3. mutant probe only: homozygous mutant genotype (affected individual)

#### EXAMPLES:

(A) normal



(B) E1740G heterozygous



(C) H200I (S2C) heterozygous



# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΟΙΧΕΙΟ:**  
**ΠΡΟ** διαγνώσεως της νόσου....

-το ένα στα τρία είχε χειρουργηθεί για "κοιλιακά αίτια"

και από τα χειρουργηθέντα:  
τέσσερα είχαν υποστεί ΔΥΟ επεμβάσεις  
και άλλα τρία ΤΡΕΙΣ επεμβάσεις

# FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

(εμπειρία της Κλινικής μας)

διαγνώσεις που είχαν θέσει διάφοροι ιατροί  
προ οριστικής διάγνωσης:

«ΠΕΠΤΙΚΟ ΈΛΚΟΣ»

«ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟ ΈΝΤΕΡΟ»

«ΧΡΟΝΙΑ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΙΤΙΣ» (επί γυναικών)

«ΧΡΟΝΙΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΙΤΙΣ»

«ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ-ΧΟΛΟΚΥΣΤΟΠΑΘΕΙΑ»

## Familial mediterranean fever in Greece: surgical interventions before establishing the diagnosis

N. NIKITEAS<sup>1</sup>, A. KANTA<sup>2</sup>, C. TSIGRIS<sup>3</sup>, A. GIANNOPOULOS<sup>3</sup>,  
G. MARINOS<sup>3</sup>, A. ANDREOPOULOS<sup>2</sup>, K. KONSTANTOPOULOS<sup>2</sup>

**Aim.** Acute abdomen crisis is a cardinal feature in Familial Mediterranean Fever (FMF). Many sufferers are subjected to emergency operations that prove unnecessary. This unnecessary surgery is a well recognized problem of the disease.

**Methods.** We evaluated the extent and frequency of surgical interventions in FMF cases before establishing diagnosis. The records of FMF cases diagnosed and/or followed up in our hospital were reviewed.

**Results.** In a total of 68 FMF cases, 32 were operated before diagnosis. Most cases were subjected to appendectomy. Some were repeatedly operated for other presumptive reasons (8 were twice operated; 4 were operated three times). After establishment of diagnosis, no more operations were encountered.

**Conclusions.** It seems that operations are less frequent after FMF diagnosis has been established. Training of surgeons to FMF-related problems may optimize clinical skills and medical judgment in relevant situations.

**KEY WORDS:** Familial mediterranean fever - Greece - Surgery.

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an inherited autosomal recessive disorder characterized by recurrent crises of multi-localized painful polyserositis and fever. Typically, it is manifested as periodic crises of acute abdomen due to aseptic peritonitis.<sup>1</sup> It is mainly confined in Middle East populations, but it also occurs in Armenian and Turkey. Due to migration, the disease gene has spread around all Mediterranean countries.

Despite our recent progress in understanding molecular background of FMF, the link between the underlying genetic defect and the clinical manifestations remains unclear.<sup>2</sup> Accordingly, FMF diagnosis still relies on clinical criteria. Today the disease is classified within the group of auto-inflammatory diseases.<sup>3</sup> These emerging diseases share

**Acknowledgements.**—The authors wish to thank Ms V. Kalotychou for her help in preparing the manuscript. This work is supported by Athens University Grants No.70/4/3981 and No.70/3/7143.

Submitted ??????

Accepted for publication ??????

Address reprint requests to: K. Konstantopoulos, First Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, 75 Mikrasias Street, Athens-11527, Greece. E-mail: kkonstan@med.uoa.gr

<sup>1</sup>Second Teaching Department of Surgery  
Athens University Medical School, Athens, Greece

<sup>2</sup>First Department of Internal Medicine  
Athens University Medical School, Athens, Greece

<sup>3</sup>First Department of Surgery,  
Athens University Medical School, Athens, Greece

defects of the innate immune system. In this group more and more entities are nowadays recognized, usually with inter-related and sometimes overlapping manifestations, FMF being the most common representative. Molecular biology dramatically allows for an early and accurate diagnosis although it seems that FMF confirmation remains sometimes hard despite the advent of DNA tests.<sup>4</sup> The diagnostic difficulties may worsen due to lack of professional experience, especially in countries with disease rarity.

The most common manifestation of FMF, abdominal crisis, the findings in physical examination together with those in radiology and blood testing may be strongly suggestive or even typical for surgical abdomen. This form of FMF crisis, leads to emergency operations that may prove abdomen normal in many cases.<sup>5-7</sup> However, one must keep in mind that even in genuine FMF cases, exclusion of a surgical complication may be impossible, thus rendering an operation unavoidable. Therefore, even in experienced centers, the rate of FMF cases undergoing unnecessary surgery remains high, even though the problem has been subject of only a few publications.

Greece is a country with a rather underestimated prevalence of the disease; accordingly, exposure of the medical profession is limited.<sup>8,9</sup> With an aim to evaluate the status of surgical interventions of FMF, we studied the surgical history before diagnosis in 68 FMF cases.

### Materials and methods

We reviewed 68 subjects with an established FMF diagnosis regularly followed or treated in our Center, a tertiary academic hospital. All 68 cases were Greeks, exceptions being one Arab, two Armenians, one Jewish and one Italian. The age

**(εμπειρία της Κλινικής μας)**

**προέλευση περιπτώσεων:**

**κυρίως Έλληνες από Αθήνα, αρκετοί από Ρόδο  
πολλοί μικρασιατικής καταγωγής  
μερικοί Ελληνο-Εβραίοι (“Ρωμανιώτες”)  
μερικοί Ελληνο-Αρμένιοι  
λίγοι Αραβες μετανάστες  
ένας ελληνο-ιταλός**

# αρχή διαγνωστικής FMF

- διάγνωση πάντοτε ΚΛΙΝΙΚΗ
- μοριακή μελέτη μόνον για επικύρωση
- Μοριακό τεστ: positive predictive value 70-80%

# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

διαγνωστικά κριτήρια TEL HASHOMER

- Μείζονα

1. *υποτροπιάζουσα εμπύρετη πολυορογονίτις*
2. *αμυλοείδωση AA χωρίς προδιαθεσικό παράγοντα*
3. *ευνοϊκή ανταπόκριση στην κολχικίνη*

- Ελάσσονα

1. *υποτροπιάζων πυρετός*
2. *ερύθημα ως ερυσίπελας*
3. *νόσος σε συγγενή 1ου βαθμού*

διάγνωση

- ✓ *«βεβαία»: 2 μείζονα ή ένα μείζον και δύο ελάσσονα*
- ✓ *«πιθανή»: 1 μείζον και 1 έλασσον*

στα παιδιά η αξία των κριτηρίων διαφοροποιείται

## κλινικώς «επικίνδυνα σημεία»

- ο άρρωστος από FMF μπορεί να **ΕΧΕΙ** αμιγές χειρουργικό πρόβλημα
- τεκνοποίηση υπό **κολχικίνη** είναι ανεπιθύμητη



# Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

- από τις μελετηθείσες περιπτώσεις μας
- «αντοχή στην κολχικίνη» μόνον 1
- δύο με «phenotype II»
  - (με πρώτη εκδήλωση αμυλοείδωση AA)

# Πρακτικές ερωτήσεις που αφορούν τους ετεροζυγώτες (“φορείς”)

«πόσο άρρωστος» είναι ο ετεροζυγώτης ?

-Κάποτε τελείως ασυμπτωματικός

-Κάποτε έχει φλεγμονωδη ενεργότητα

(TKE, CRP, SAA, Ινωδ, β2m)

## MONON εργαστηριακή

-FMF-like disease

Απύρετα επεισόδια/αρθρίτιδας/κοιλ αλγών ή εμπύρετες παιδικές κρίσεις που υποχωρούν με την ενηλικίωση

# Πρακτικές ερωτήσεις που αφορούν τους ετεροζυγώτες (“φορείς”)

Μπορεί να «πάσχει full» ο ετεροζυγώτης ?

Κλασσικά λέμε «όχι»

Τότε γιατί **κάποτε** ΝΟΣΕΙ ?

Πιθανόν «άγνωστη» μετάλλαξη στο άλλο χρωμόσωμα  
ΑΛΛΑ **μπορεί** πλήρης «αλληλούχηση» να δείχνει να  
**ΜΗΝ** υπάρχει άλλη μετάλλαξη

## συνέπειες μετάλλαξης?

- υπάρχει βιολογικό πλεονέκτημα?
- η μετάλλαξη προδιαθέτει για άλλα νοσήματα?
- υπάρχει σχέση μετάλλαξης / βαρύτητας?
- προκαλούν νόσο οι δύο cis μεταλλάξεις MEFV?

# θεραπεία → κολχικίνη

(από το 1974)

- προλαμβάνει-αραιώνει τις κρίσεις
- μειώνει τον κίνδυνο αμυλοείδωσης
- **δεν αντιμετωπίζει** την ίδια την κρίση
- αποτυχία σε 20% (?)

→ τότε δοκιμάζονται:

- Ανταγωνιστές υποδοχέων IL1 (Anakinra)
- Anti-IL1 Mab (Canakinumab)
- Anti-r-TNF (Infliximab)
- SSRIs



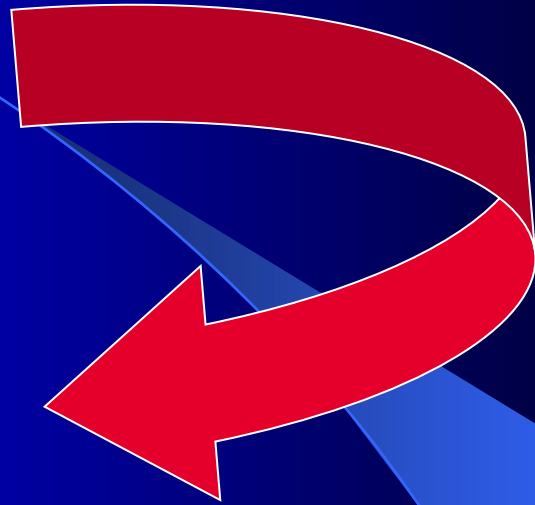
## FMF / amyloidosis

- Η σοβαρότερη επιπλοκή
- Επιπλεκει μακρά νόσο/πολλές κρίσεις
- Συνδυάζεται με κάποιες μεταλλάξεις/κάποιους πληθυσμούς/ κάποιες γεωγραφικές περιοχές

- Αμυλοείδωση ΑΑ γενικευμένη
- Η προσβολή νεφρών συχνότερη-σημαντικότερη
- Η αντίληψη ότι η αμυλοείδωση είναι μέρος της φυσικής ιστορίας του FMF σήμερα δεν ισχύει
- Σπάνια από άλλη αιτία

- ΧΝΑ= προ κολχικίνης αιτία θανάτου (50-80%)
- πρώτη εκδήλωση στην πλειοψηφία:  
Λευκωματουρία
  - Απουσιάζει στο 5%
- Βλάβη σωληναριακή/κάποτε και σπειραμματική
- Μέγεθος νεφρών όχι πάντοτε αυξημένο
  - Την παθολογία των ούρων καθορίζει η κατανομή της αμυλοειδικής βλάβης
    - Σωληνάρια → λεύκωμα μόνον
    - Σπείραμμα → ΚΑΙ κύλινδροι

# FMF: ελέγχεται η λευκωματουρία ανά 6-μηνο



- ιστολογική επιβεβαίωση
- μεγιστοποίηση κολχικίνης

## **ΚΑΙ:**

- αντι-TNF, αναστολέας ACE, στατίνες, tocilizumab (anti-IL-6-r mAb), eprolidase (Kiacta)
- επί ΧΝΑ : διύλιση, μεταμόσχευση
- ΜΕΤΑ τη μεταμόσχευση: full δόση κολχικίνης



Γενική αρχή χειρισμού της  
αμυλοείδωσης  
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΕΡΓΟ ΤΟΥ ΕΙΔΙΚΟΥ  
Καλύτερα παραπομπή ασθενούς σε  
ειδικό Κέντρο



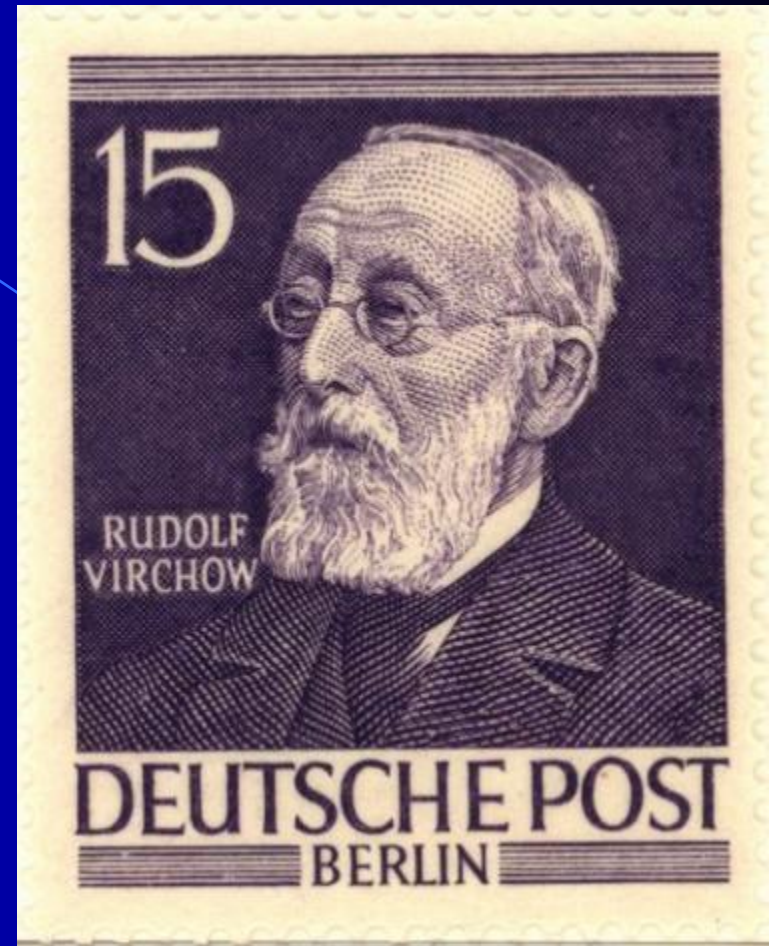
- Royal Free Hospital, London UK
- Polyclinico San Matteo-Pavia-Italy

# Συμπεράσματα

για τον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό στην Ελλάδα

- ανάγκη ενημέρωσης ελληνικού κοινού (ιατρικού και μη).
- προσαρμογή εκπαίδευσης και μετεκπαίδευσης
- ανάγκη συνεργασίας ειδικών για τα ειδικά προβλήματα
- οργάνωση :
  - ιατρείων για πάσχοντες-υπόπτους-οικογένειες
  - ομάδων στήριξης-ενημέρωσης

- Αμυλοείδωση  
πρώτη περιγραφή:  
Rudolf Virchow  
(1821-1902)



**«η Ιατρική είναι μια Κοινωνική Επιστήμη  
η Πολιτική δεν είναι παρά Ιατρική σε μεγάλη κλίμακα»**