



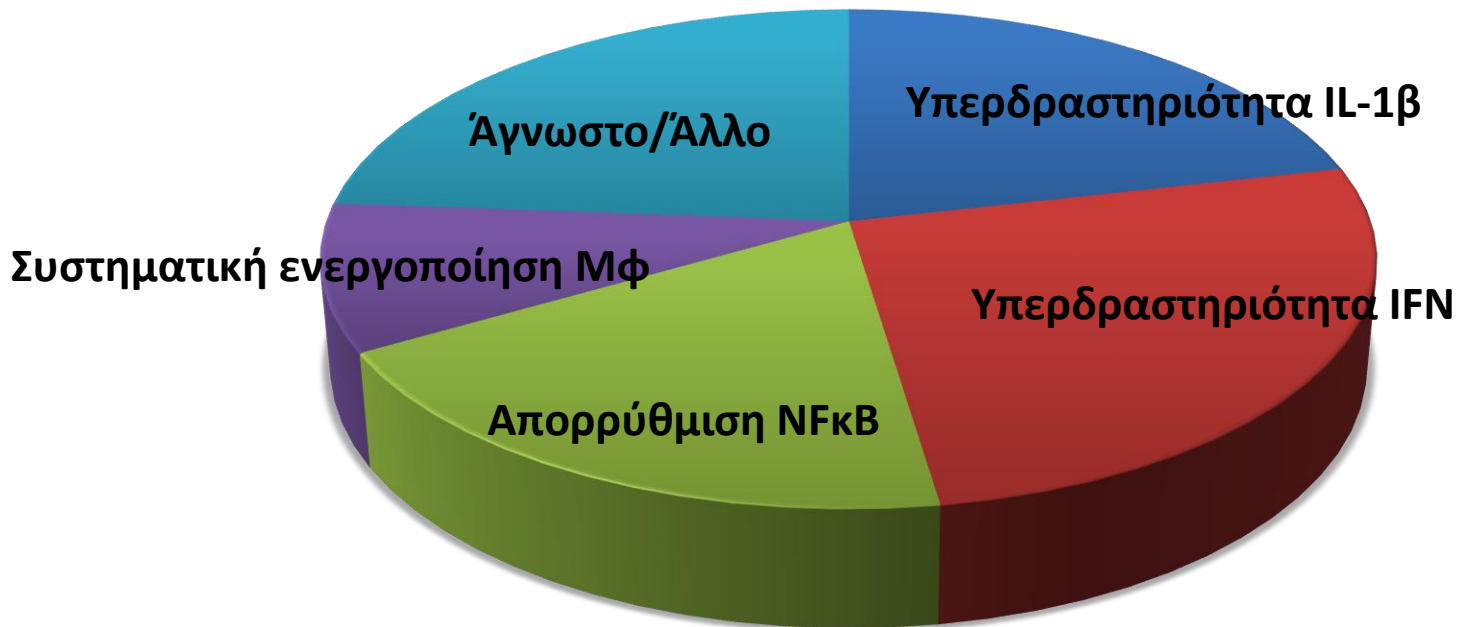
4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

Άλλα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα με ρευματικές εκδηλώσεις

Χάρης Παπαγόρας
Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Αθήνα, 8 Απριλίου 2023

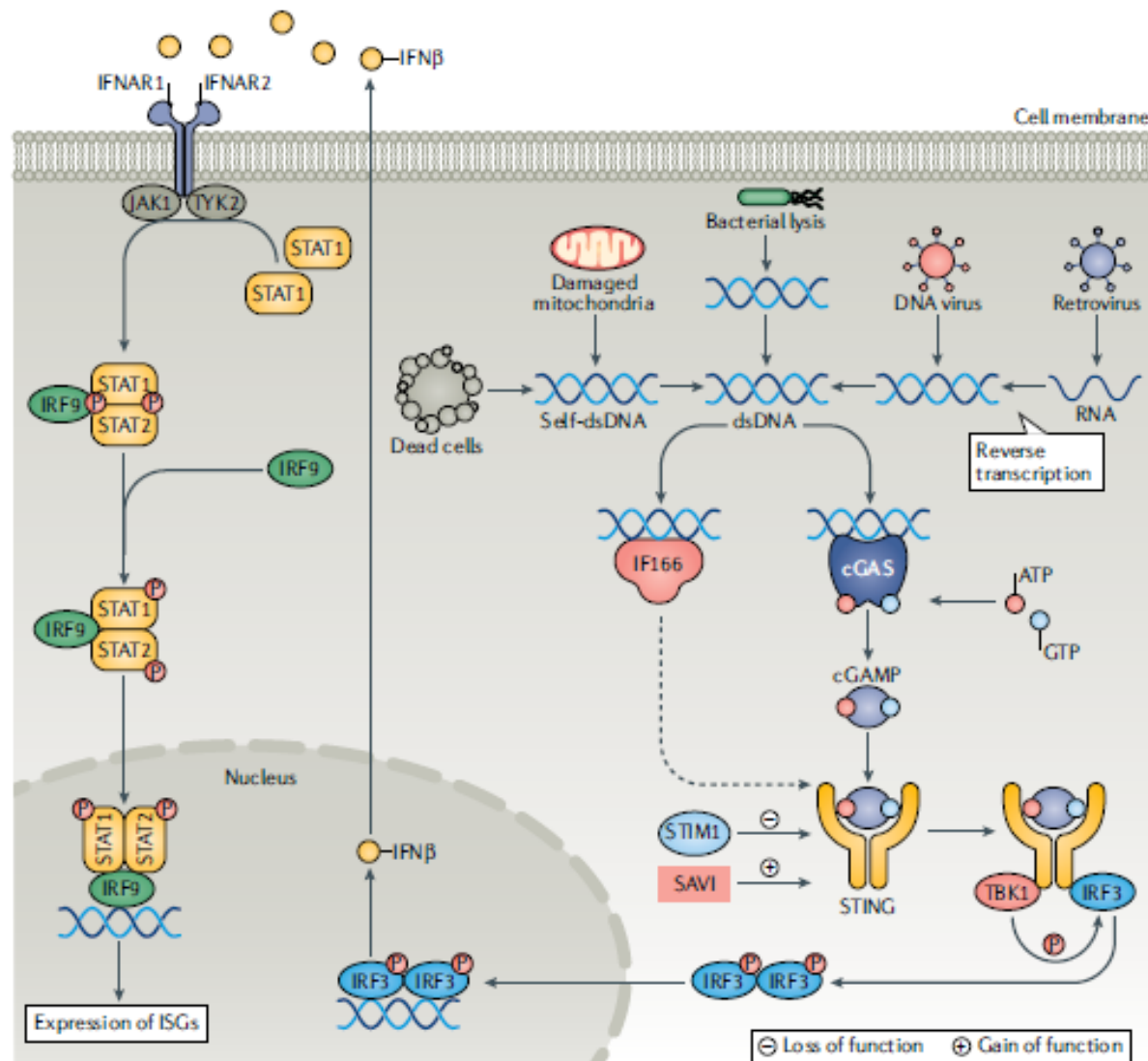
Ταξινόμηση μονογονιδιακών αυτοφλεγμονωδών διαταραχών βάσει παθογενετικού μηχανισμού



Το μονοπάτι της ιντερφερόνης τύπου I (IFN α/β)

- Σκοπός: η διάκριση του ίδιου από το ξένο
- Πώς: «αίσθηση» των νουκλεϊκών οξέων (RNA, DNA)
- Στενά ρυθμισμένη διαδικασία με συμμετοχή πολλών γονιδίων
- Μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά οδηγούν σε ενεργοποίηση της IFN τύπου I και παραγωγή φλεγμονωδών φαινοτύπων με κοινά χαρακτηριστικά

Το μονοπάτι της ιντερφερόνης τύπου Ι



Ιντερφερονοπάθειες τύπου 1

- Ο όρος εισήχθη από το Yanick Crow το 2011
- Αυξανόμενο πλήθος γενετικών διαταραχών της έμφυτης ανοσίας (τώρα N=38)
- Αν και οι γενετικές βλάβες εντοπίζονται σε διαφορετικά επίπεδα, η κοινή κατάληξη είναι η ενεργοποίηση της ιντερφερόνης τύπου I
- Παρά τη φαινοτυπική ποικιλία, κοινό χαρακτηριστικό είναι τα αυτοφλεγμονώδη και αυτοάνοσα φαινόμενα

Ενδείξεις ότι η βλάβη αφορά την IFN τύπου I

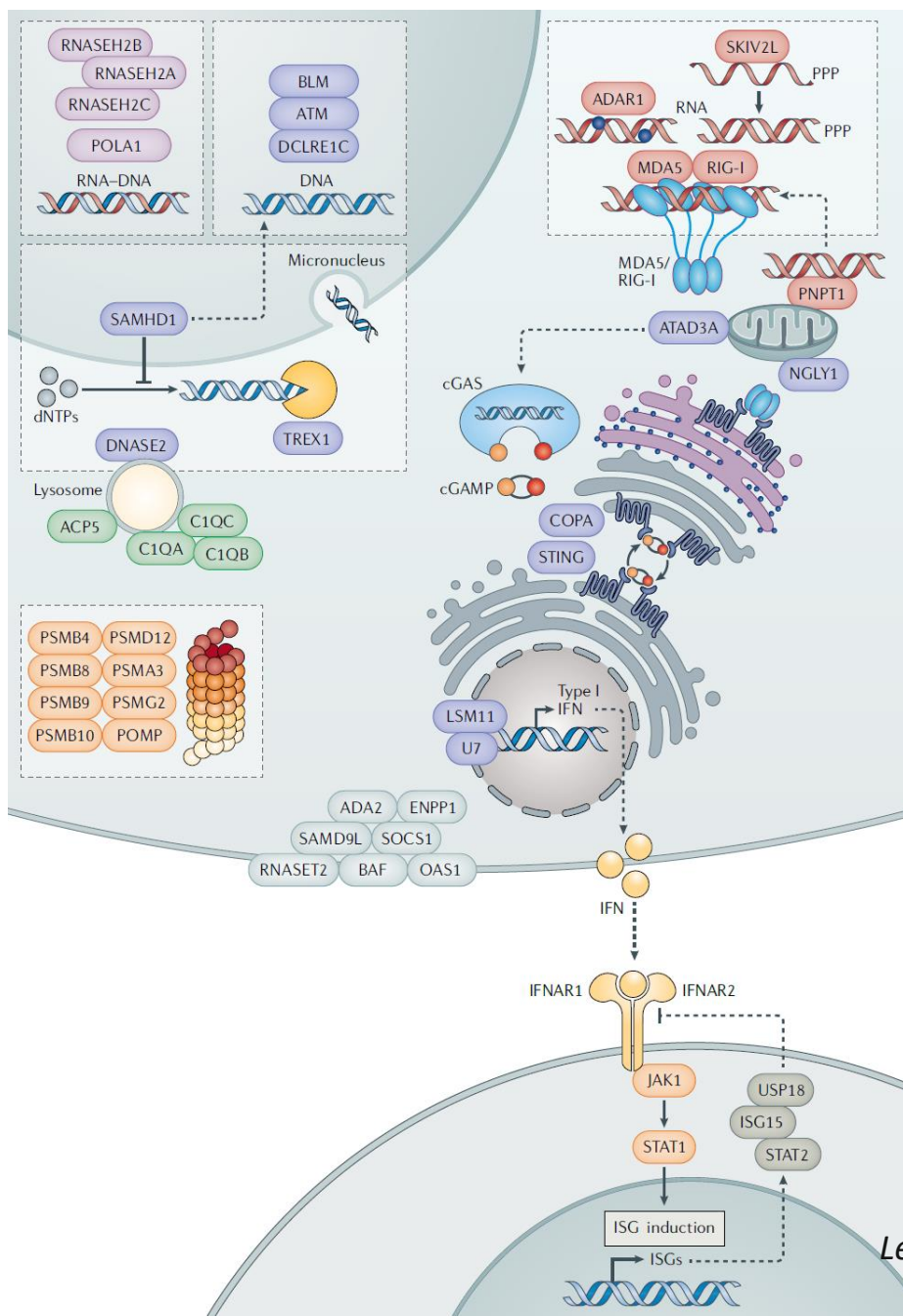
Υπέρ

- Οι μεταλλάξεις σχετίζονται με αυξημένη σηματοδότηση IFN τύπου I
- Παρόμοιοι φαινότυποι μεταξύ διαφορετικών γονοτύπων
- Φαινοτυπική ομοιότητα με ενδομήτρια λοίμωξη
- Εκδήλωση παρόμοιων φαινοτύπων σε ποντίκια που υπερπαραγάγουν IFN α και ακύρωσή τους σε έλλειψη του υποδοχέα IFN τύπου I
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακολογικής χρήσης της IFN α
- Κλινική αποτελεσματικότητα των JAK inhibitors

Κατά

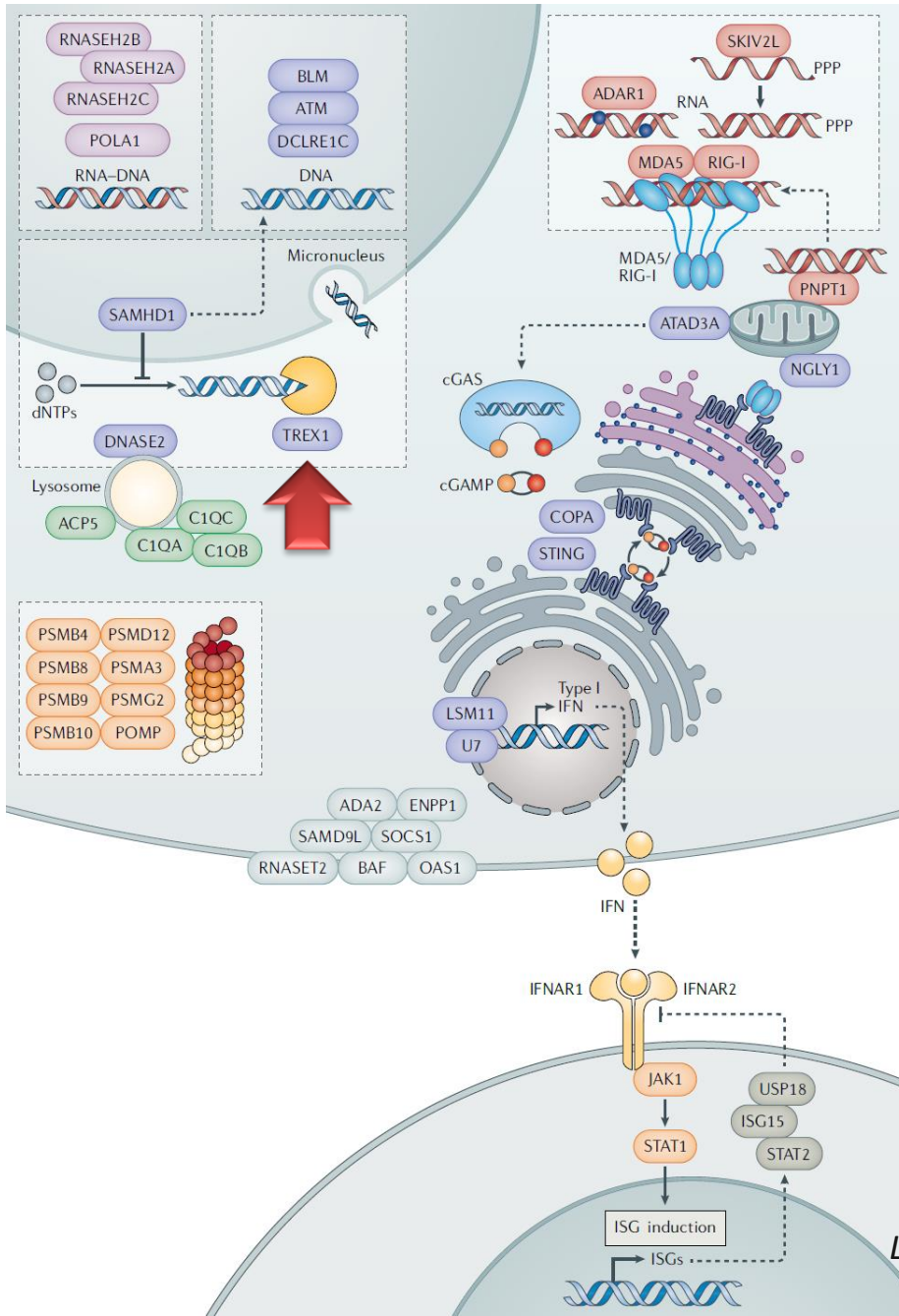
- Περιπτώσεις έλλειψης κλινικής διαπερατότητας παρά την ενεργοποιημένη σηματοδότηση IFN τύπου I
- Η έλλειψη υπογραφής ιντερφερόνης σε μερικά άτομα με μεταλλαγμένο γονότυπο
- Η ποικιλία των φαινοτύπων που σχετίζονται με την υπογραφή IFN τύπου I
- Φαινότυποι σε ποντίκια με μεταλλάξεις gain-of-function στο STING δεν εξαρτώνται από την IFN τύπου I.
- Φλεγμονώδη μόρια ανεξάρτητα της IFN μπορούν να επαχθούν από νουκλεϊκά οξέα, π.χ. ο NF κ B μέσω STING

Επίπεδα γενετικής βλάβης



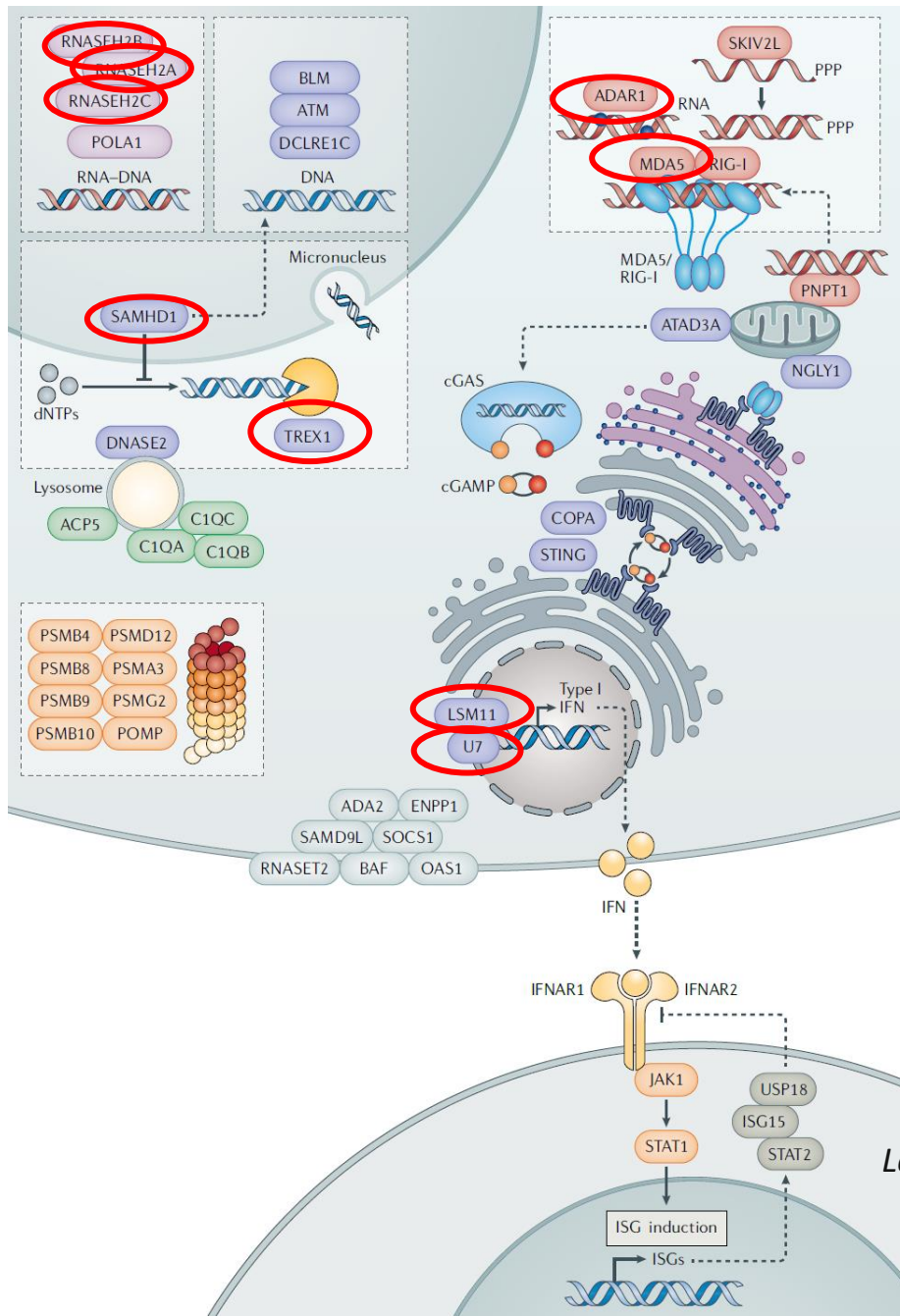
- Παθολογική άθροιση ή χημική τροποποίηση ενδογενών νουκλεϊκών οξέων
- Αυξημένη ευαισθησία ή ενεργοποίηση των υποδοχέων νουκλεϊκών οξέων ανεξαρτήτως συνδέματος ή των μορίων κάτω από αυτούς
- Διαταραχή της αρνητικής ρύθμισης της IFN τύπου I που επάγεται από νουκλεϊκά οξέα
- Βλάβες στα μονοπάτια που τροποποιούν τις απαντήσεις IFN τύπου I ανεξαρτήτως της αίσθησης νουκλεϊκών οξέων

Γενετική βλάβη ↔ Φαινότυπος



- **TREX1**: 3' Repair exonuclease 1
- Αποδομεί μονό- & δίκλινα μόρια DNA
- Σχετιζόμενοι φαινότυποι:
 - Σύνδρομο Aicardi-Goutières (AGS)
 - Οικογενής χιμετλώδης λύκος
 - ΣΕΛ

Γενετική βλάβη ↔ Φαινότυπος



- Σύνδρομο Aicardi-Goutières 1-7
- Μεταλλάξεις σε συστήματα που έχουν εξελιχθεί, για να αναγνωρίζουν διαφορετικά παθογόνα οδηγούν στον ίδιο φαινότυπο

Crow YJ et al. *Nat Rev Immunol.* 2022 Aug;22(8):471-483
 Lee-Kirsch MA et al. *Semin Immunopathol.* 2015; 37:349–357
 Uggenti C et al. *Nat Genet.* 2020 Dec;52(12):1364-1372
 Hashkes, Laxer, Simon (eds). *Textbook of Autoinflammation,*
 Springer, 2019

Γενετικές ιντερφερονοπάθειες τύπου I

Table 1 Type I interferonopathies

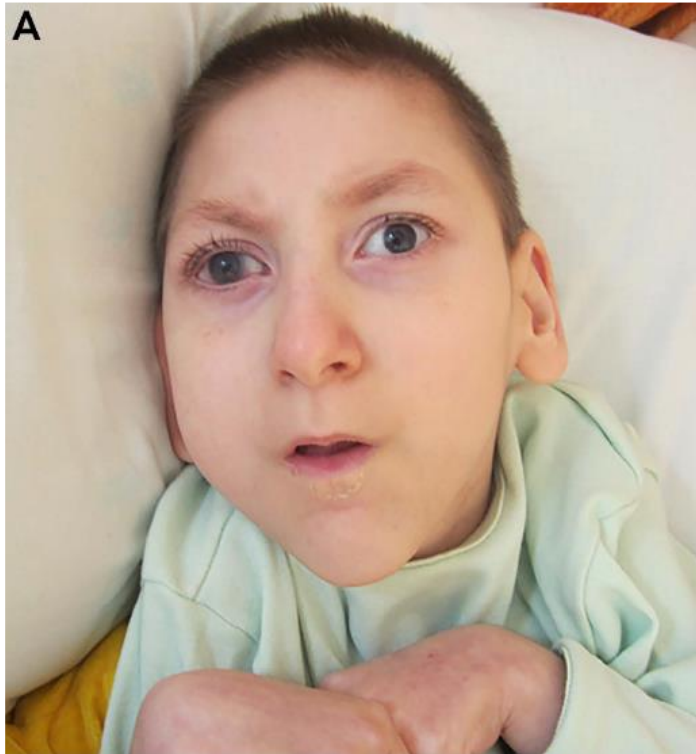
Disease	Gene	Inheritance	Protein function
Aicardi-Goutières syndrome	<i>TREX1</i>	Autosomal recessive de novo dominant	Three prime repair exonuclease; cytosolic DNase
	<i>RNASEH2A</i>	Autosomal recessive	Ribonuclease H2, subunits A, B, C; ribonucleotide excision repair
	<i>RNASEH2B</i>	Autosomal recessive	
	<i>RNASEH2C</i>	Autosomal recessive	
	<i>SAMHD1</i>	Autosomal recessive	SAM domain and HD domain-containing protein 1; dNTP triphosphohydrolase, RNase
	<i>ADARI</i>	Autosomal recessive de novo dominant	Adenosine deaminase, RNA-specific; deamination of adenosine to inosine in dsRNA
Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	<i>IFIH1</i>	Autosomal dominant de novo dominant	IFN-induced helicase C domain-containing protein 1; pattern recognition receptor for dsRNA
	<i>TREX1</i>	Autosomal dominant	Three prime repair exonuclease; cytosolic DNase
Familial chilblain lupus	<i>TREX1</i>	Autosomal dominant	Three prime repair exonuclease; cytosolic DNase
	<i>SAMHD1</i>	Autosomal dominant	SAM domain and HD domain-containing protein 1; dNTP triphosphohydrolase, RNase
STING-associated vasculopathy, infantile-onset	<i>STING</i>	De novo dominant autosomal dominant	Stimulator of interferon genes; IFN- β induction in response to cytosolic DNA
Spondyloenchondro-dysplasia	<i>ACP5</i>	Autosomal recessive	Tartrate-resistant acid phosphatase, type 5; dephosphorylation of osteopontin
Singleton-Merten syndrome	<i>IFIH1</i>	Autosomal dominant	IFN-induced helicase C domain-containing protein 1; pattern recognition receptor for dsRNA
	<i>RIGI</i>	Autosomal dominant	Retinoic acid-inducible gene 1; pattern recognition receptor for dsRNA
ISG15 deficiency	<i>ISG15</i>	Autosomal recessive	Interferon-stimulated gene 15; ubiquitin-like protein, modifies proteins by ISGylation
CANDLE syndrome	<i>PSMB8</i>	Autosomal recessive	Proteasome subunit β type 8; antigen processing in immunoproteasome
Trichohepatoenteric syndrome 2	<i>SKIV2L</i>	Autosomal recessive	RNA helicase

Lee-Kirsch MA et al. *Semin Immunopathol.* 2015; 37:349–357
 Hashkes, Laxer, Simon (eds). *Textbook of Autoinflammation*, Springer, 2019

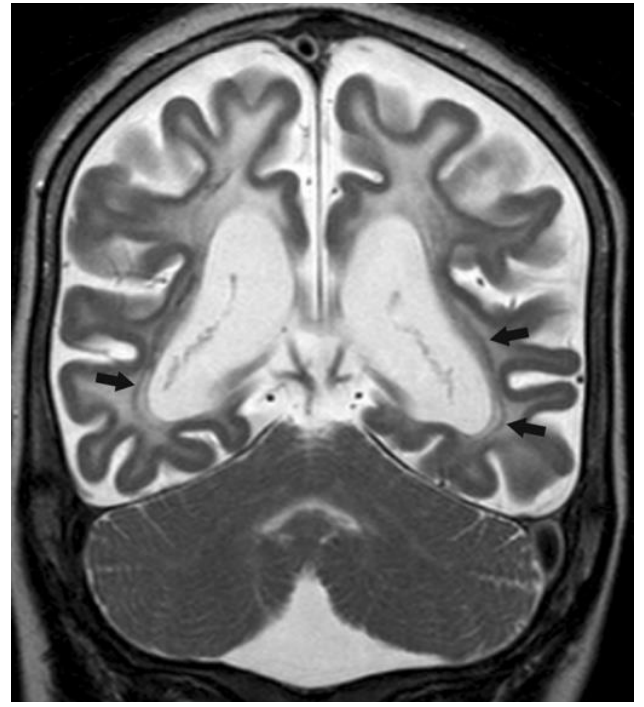
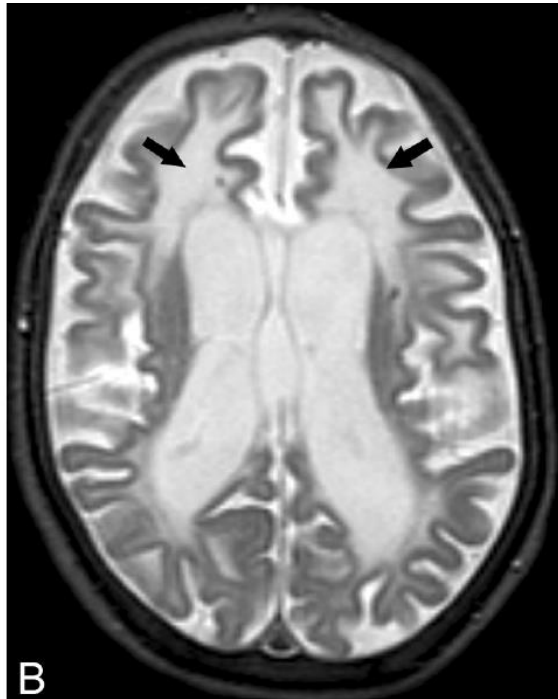
Σύνδρομο Aicardi-Goutières

- Αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα (αυτοσωμικό επικρατές στη σποραδική του μορφή)
- Πρώιμη (κατά τη βρεφική ηλικία) εγκεφαλοπάθεια με σπαστικότητα, δυστονία, επιληπτικές κρίσεις, σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση, προοδευτική μικροκεφαλία
- Εκδηλώσεις εκτός ΚΝΣ:
 - Πυρετός
 - Χειμετλώδεις βλάβες άκρων, ακροκυάνωση, φ. Raynaud, στοματικά έλκη
 - Αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία
 - Αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, αύξηση ηπατικών ενζύμων
 - Ενδοκρινικές διαταραχές: άποιος διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, αλλά και υπερπαραθυρεοειδισμός, ΣΔ, έλλειψη GH, επινεφριδιακή ανεπάρκεια
 - ANA και άλλα αυτοαντισώματα
 - Πλειοκυττάρωση ENY (κυρίως λεμφοκύτταρα $>5-100$ κύττ/ mm^3 με \uparrow IFN α), «υπογραφή ιντερφερόνης» στα περιφερικά λευκοκύτταρα

AGS



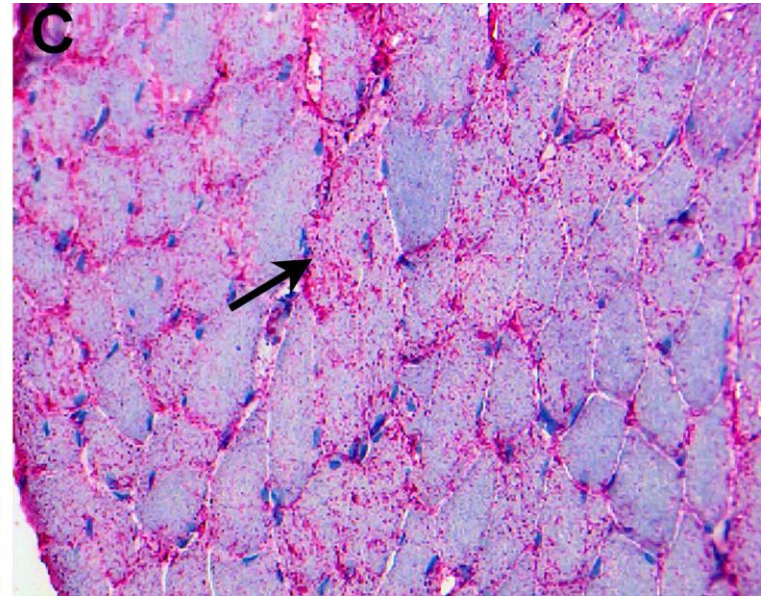
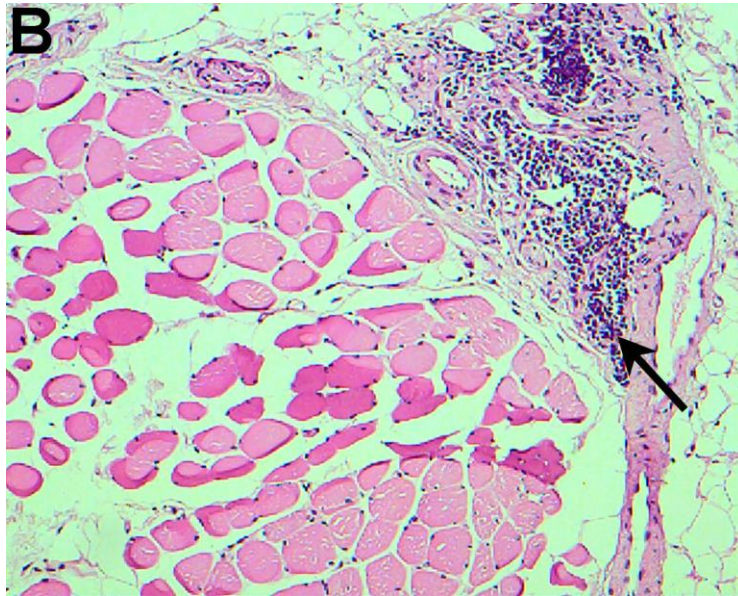
AGS



- Ενδοκράνιες επασβεστώσεις
- Λευκοδυστροφία
- Εγκεφαλική ατροφία

Uggetti C et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2009; 30:1971-76

AGS



Θεραπεία AGS

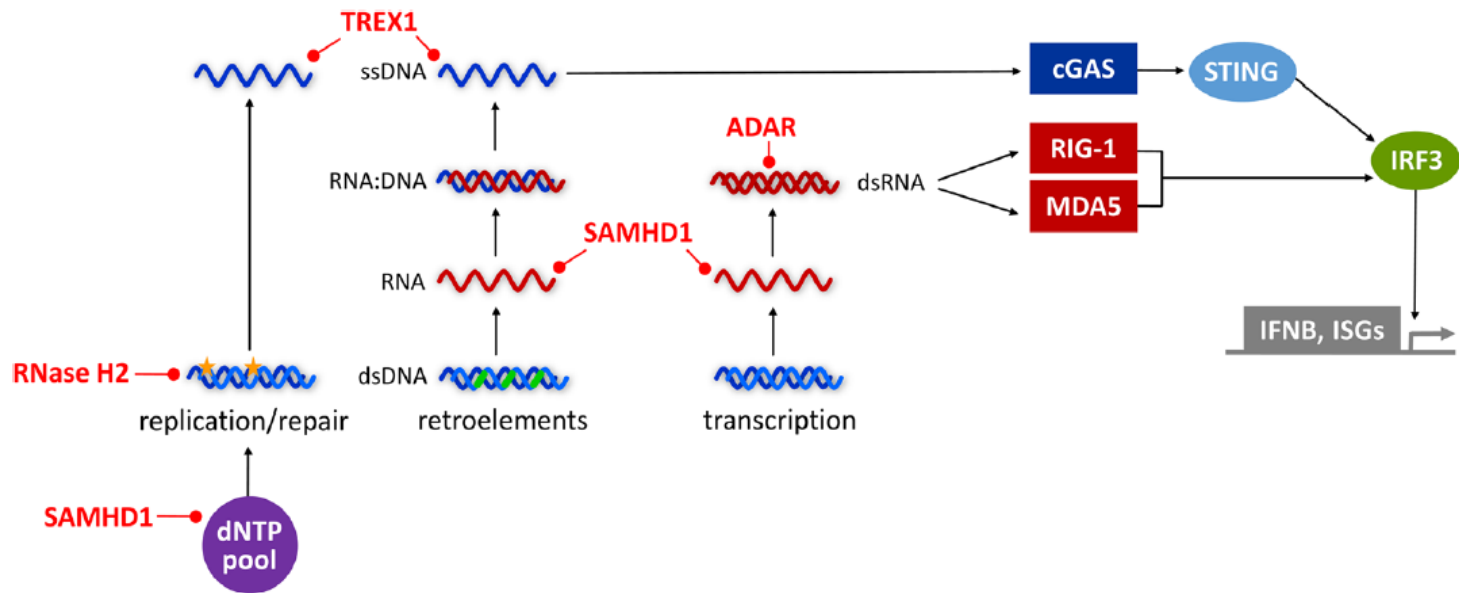
Table 2 Main information from literature about treated Aicardi–Goutières syndrome patients

References	Genotype (number of patients)	Drug(s) used and administration regimen	Reported outcomes
Cattalini et al., 2021 [53]	<i>ADAR1</i> (1)	Ruxolitinib: 2.5–5 mg twice daily	Mild improvement of the neurological picture (reduction of bradykinesia, better fine motor skills and balance competencies, vocabulary expansion)
Vanderver et al., 2020 [54]	<i>TREX1</i> (5), <i>RNASEH2B</i> (8), <i>RNASEH2B</i> (1), <i>RNASEH2B</i> (1), <i>SAMHD1</i> (5), <i>ADAR1</i> (7), <i>IFIH1</i> (8)	Baricitinib: 0.1–0.6 mg/kg in 2 to 4 doses for a minimum of 12 mon	Reduced skin inflammation. Gain of new milestones during treatment
Meesilpavikkai et al., 2019 [55]	<i>SAMHD1</i> (1)	Baricitinib: 2 mg/kg	Complete resolution of chilblains after 6 wk of treatment
Kothur et al., 2018 [56]	<i>IFIH1</i> (1)	Oral prednisolone: 2 mg/kg and IVIG 1 g/kg Ruxolitinib: 2.5–5 mg twice daily	Temporary benefits in head and trunk control and decreased irritability and pyrexias Improved functional motor scores, lowering of blood and CSF proinflammatory biomarkers
Rice et al., 2018 [57]	<i>TREX1</i> (2), <i>RNASEH2B</i> (3), <i>RNASEH2A</i> (1), <i>SAMHD1</i> (2)	Abacavir, lamivudine and zidovudine for 12 mon	Reduced expression of type I IFN regulated genes (IFN signature)
Tüngler et al., 2016 [58]	<i>RNASEH2B</i> (2)	Ruxolitinib: 0.2–0.5 mg/kg/d	Reduced expression of type I IFN regulated genes in both patients Reduction of dystonic movements in one patient
Orcesi et al., 2008 [50]	<i>RNASEH2B</i> (1)	High-dose steroid and IVIG	No neurological improvement
D'Arrigo et al., 2008 [15]	<i>RNASEH2B</i> (2)	Methylprednisolone intravenous bolus followed by oral prednisone Subsequently IVIG: 0.4 mg/kg/d for 5 d (6 cycles at intervals of 30 d)	No neurological improvement

IFN interferon, *CSF* cerebrospinal fluid, *IVIG* intravenous immunoglobulin, *ADAR1* adenosine deaminase acting on RNA 1 gene, *TREX1* 3' repair exonuclease 1 gene, *RNASEH2B* ribonuclease H2 subunit B gene, *SAMHD1* SAM-domain- and HD-domain-containing protein 1 gene, *IFIH1* interferon induced with helicase C domain 1 gene

Η πρόγνωση εξαρτάται από το γονότυπο με θνητότητα που κυμαίνεται από 8-81% την 1^η δεκαετία

Stimulator of Interferon Genes (STING)–Associated Vasculitis with Onset in Infancy (SAVI)



Το STING εκφράζεται στα ενδοθηλιακά, τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και τα λευκοκύτταρα
Η διέγερση του STING οδηγεί στη μεταγραφή γονιδίων απόπτωσης και φλεγμονής
Αγγειακή φλεγμονή και νέκρωση, διάμεση πνευμονική νόσος

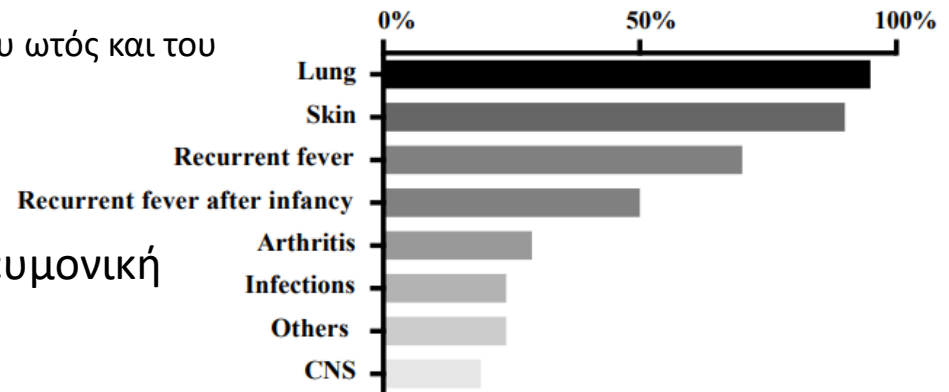
ORIGINAL ARTICLE

Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome

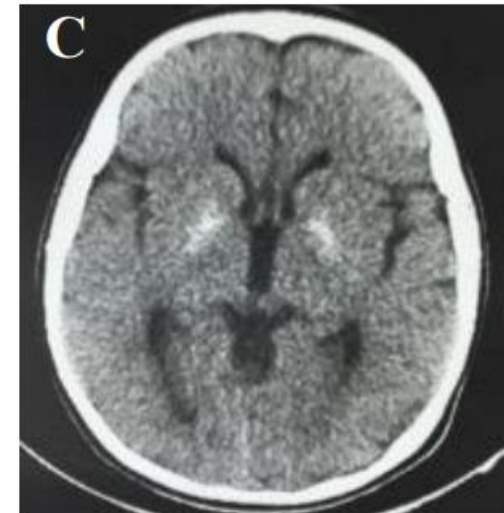
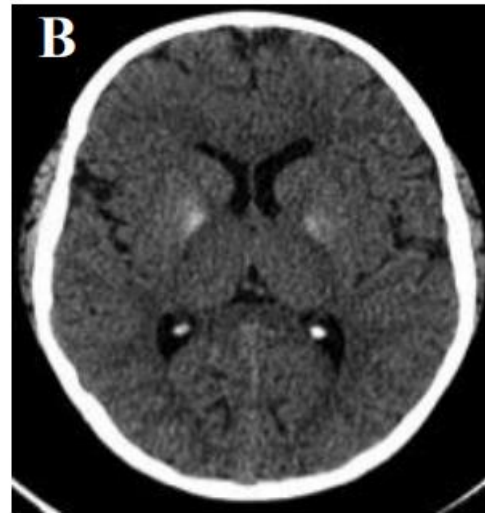
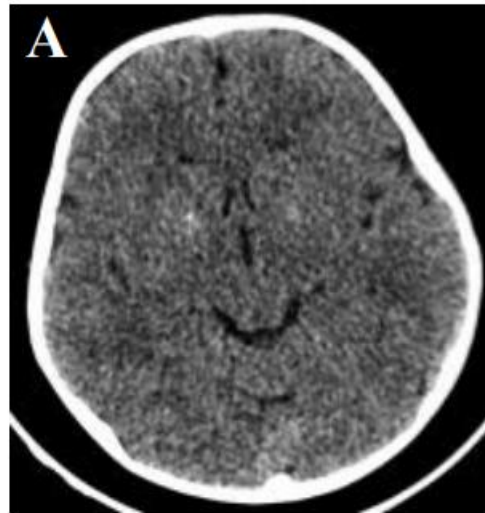


Κλινική εικόνα SAVI : από τις πρώτες εβδομάδες της ζωής

- Αυτοσωμικό επικρατές
- Συστηματική φλεγμονή
- Δερματική αγγειοπάθεια επιδεινούμενη στο ψύχος
 - Τηλαγγειεκτατικά και φυσσαλιδώδη εξανθήματα των άκρων που εξελίσσονται σε επώδυνα έλκη, νεκρώσεις που απαιτούν ακρωτηριασμούς με προσβολή και των χόνδρων του ωτός και του ρινικού διαφράγματος
 - Φ. Raynaud, δικτυωτή πελίωση,
- Σοβαρή διάμεση πνευμονική νόσος, πνευμονική υπέρταση
- Μυοσίτιδα, αρθρίτιδα
- ANA+, RF+
- Το ΚΝΣ **δεν** προσβάλλεται σημαντικά

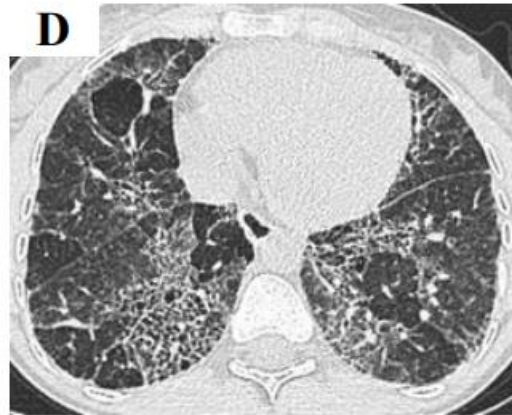
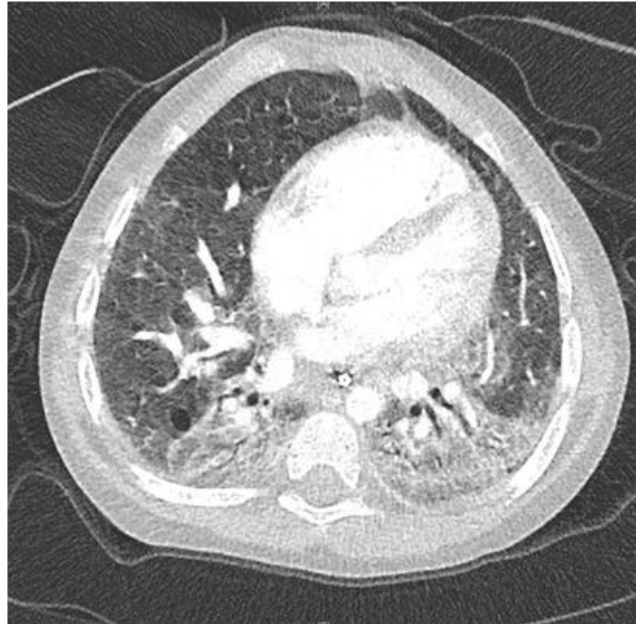


SAVI

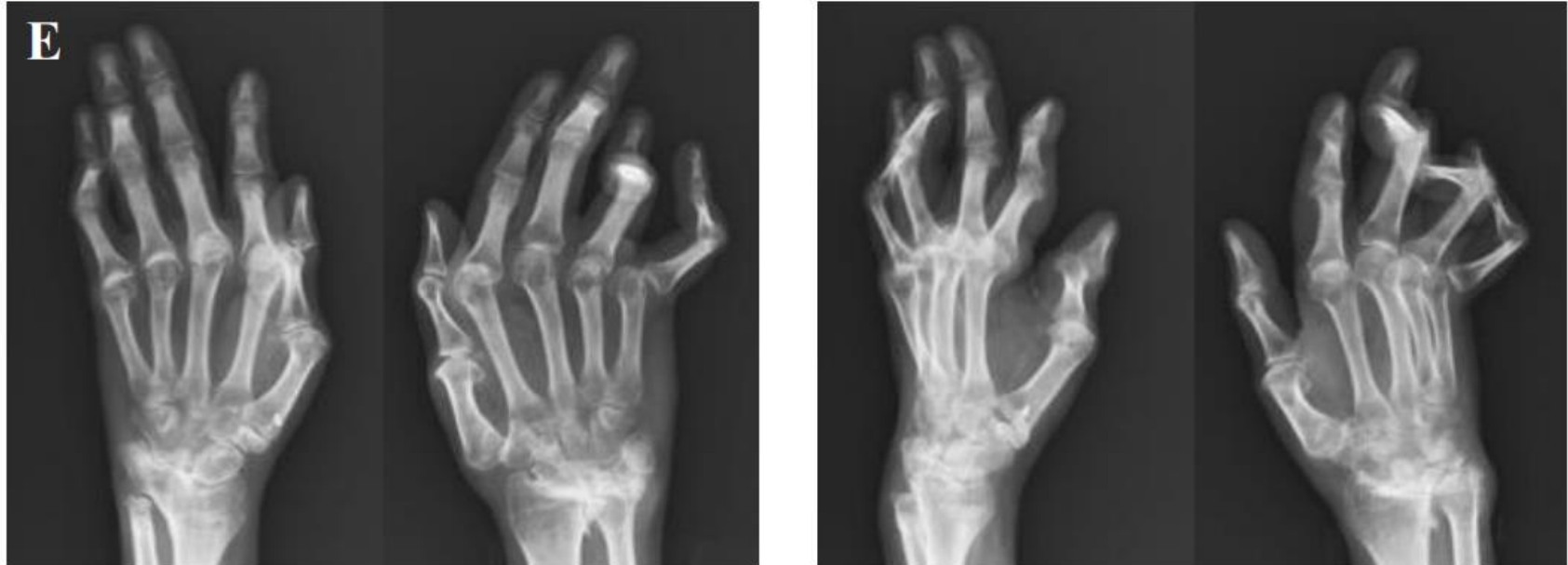


Hashkes, Laxer, Simon (eds). *Textbook of Autoinflammation*, Springer, 2019
Frémond ML et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Feb;9(2):803-818

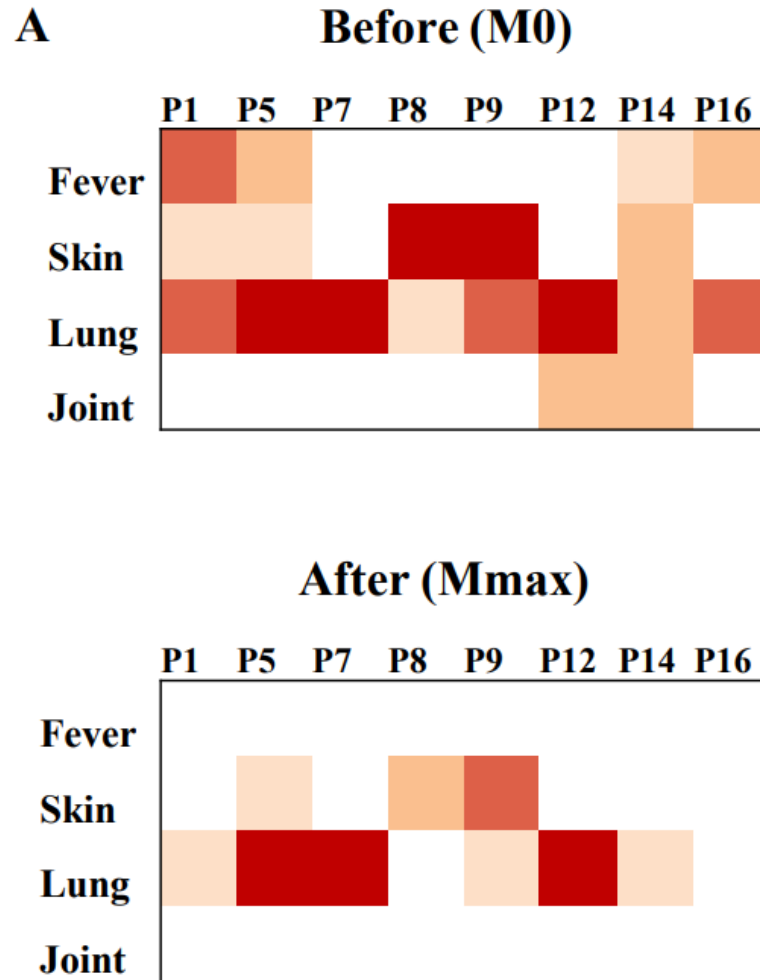
SAVI



SAVI



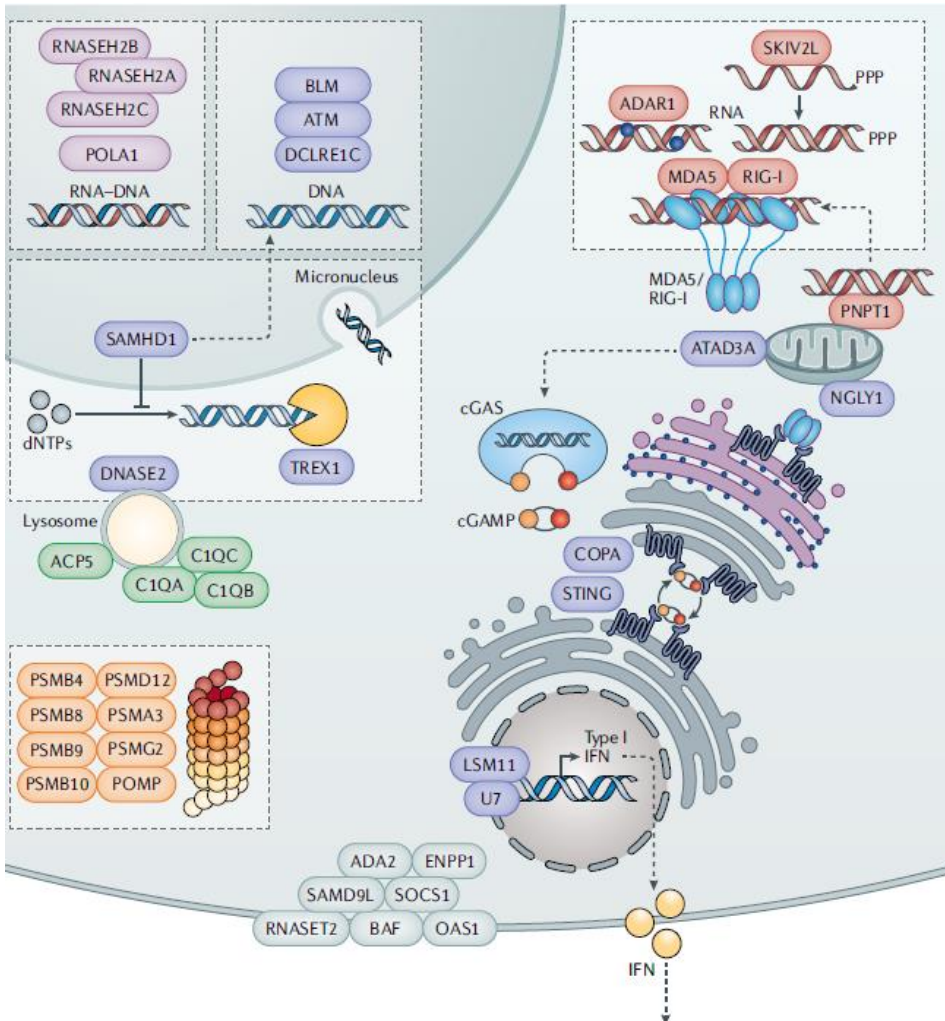
Θεραπεία SAVI με Ruxolitinib



**Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy
and elevated temperature syndrome (CANDLE)**

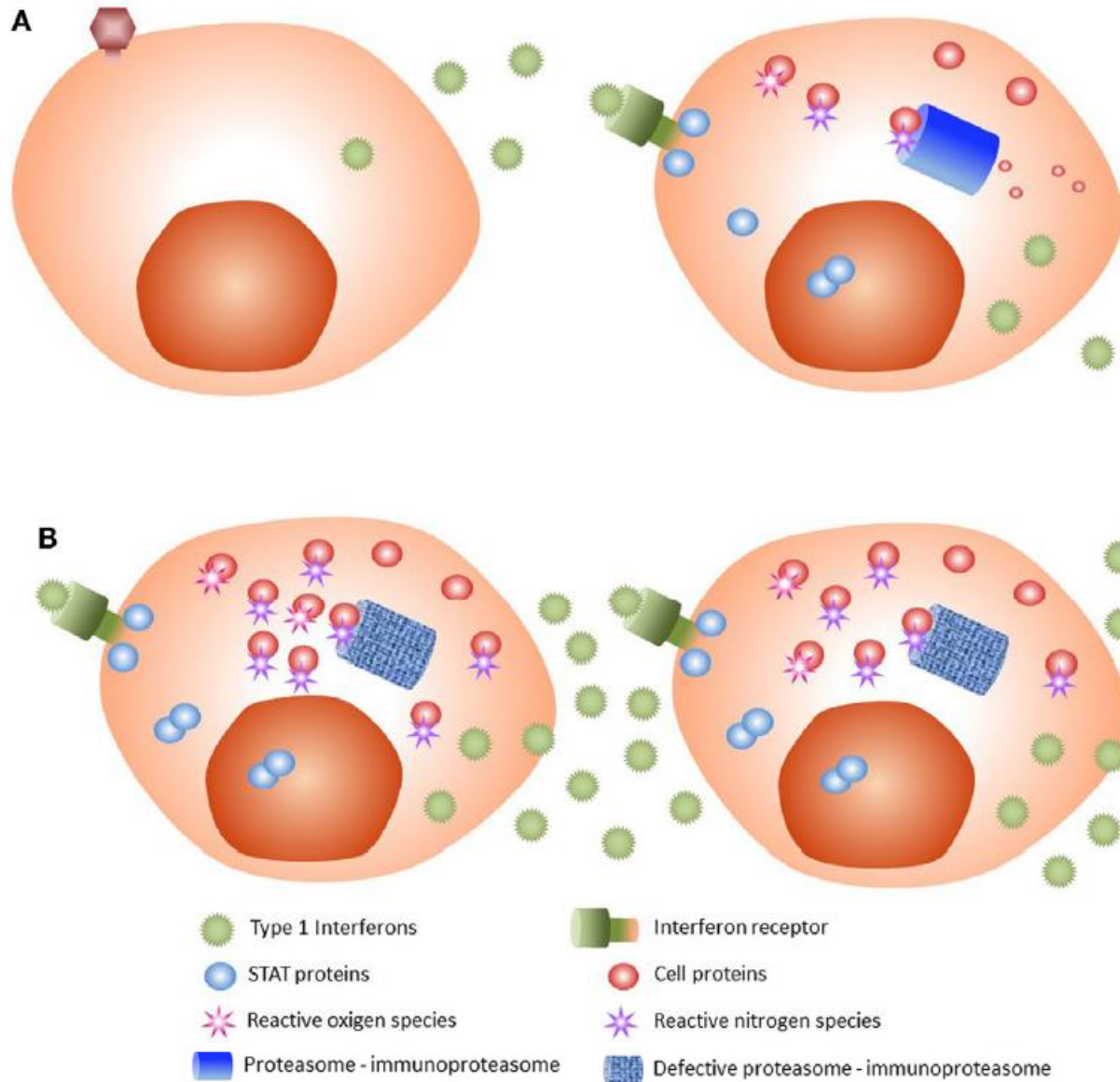
**Proteasome-associated autoinflammatory syndrome
(PRAAS)**

CANDLE/PRAAS



- Το **πρωτεάσωμα** αποδομεί τις άχρηστες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες και τροφοδοτεί το σύστημα ανίχνευσης ενδοκυττάρων αντιγόνων
- Ιογενείς λοιμώξεις ή άλλα στρες πυροδοτούν τη μεταγραφή της IFNα/β
- Στο **CANDLE** η ενδοκυττάρια άθροιση άχρηστων πρωτεϊνών επαυξάνει το στρες και τη μεταγραφή της IFNα/β
- **Χρόνιο φλεγμονώδες σύνδρομο** που **επιδεινώνεται σε οξείες φάσεις** (λοιμώξεις, ψύχος κλπ)

CANDLE/PRAAS

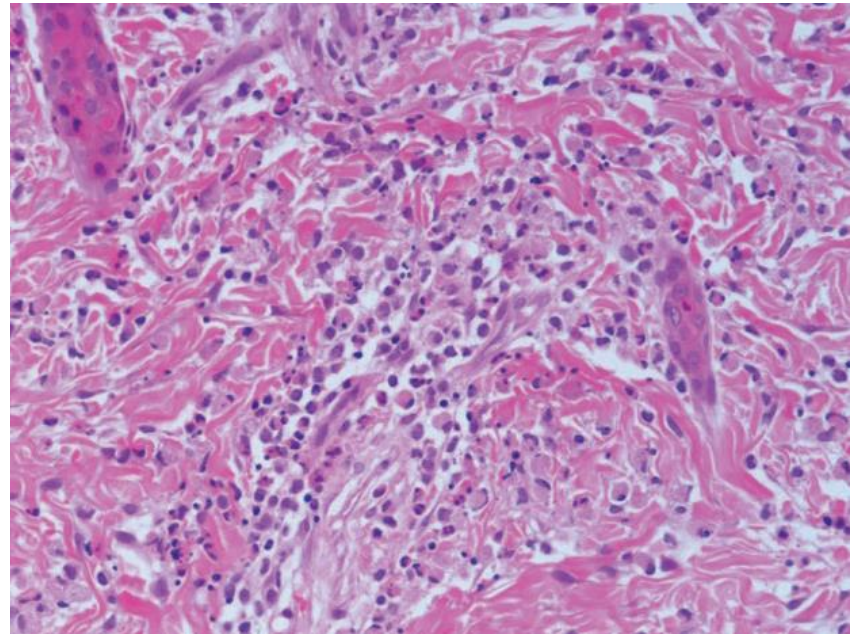


Κλινική εικόνα CANDLE: Πρώιμα στη βρεφική ηλικία

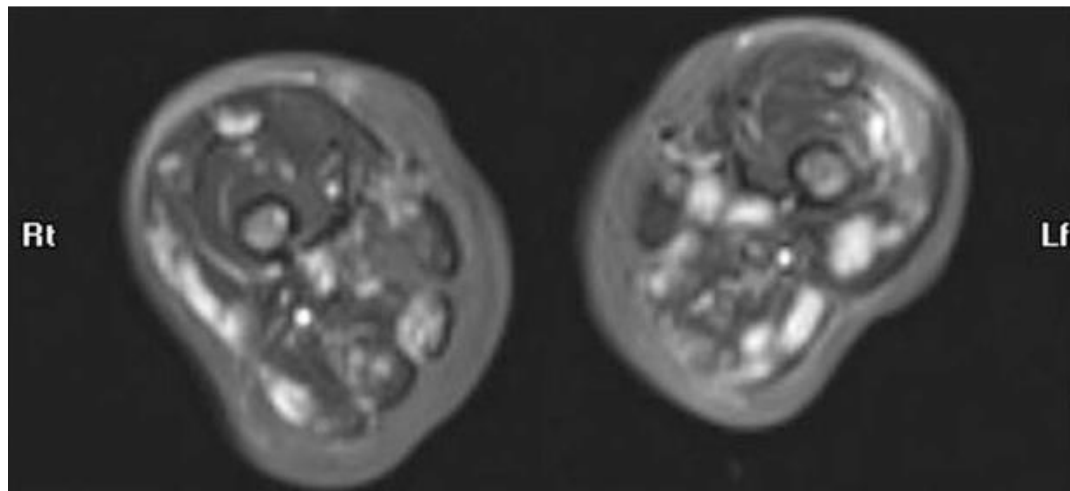
- Αυτοσωμικό υπολειπόμενο
- Πυρετός
- Εξανθήματα: ερυθροϊώδεις πλάκες στα άκρα που επιδεινώνονται με το κρύο
- Λιποδυστροφία που ξεκινά από το πρόσωπο και προχωρά σε κορμό και άνω άκρα
- Μυοσίτιδα
- Ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια
- Επεισόδια φλεγμονής σε κάθε όργανο που μπορεί να προκληθούν από την έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες
 - Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις
 - Επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα, μέση ωτίτιδα, παρωτίτιδα, πνευμονίτιδα, καρδίτιδα, νεφρίτιδα, ορχεοεπιδιδυμίτιδα, αρθρίτιδα με συγκάμψεις

Εργαστηριακά ευρήματα CANDLE

- Μη ειδικά ευρήματα: αναιμία χρόνιας, νόσου, \uparrow ΤΚΕ, CRP
- \uparrow CRP
- ANA+
- Βιοψία δέρματος: έντονες μονοκυτταρικές διηθήσεις στο δέρμα, περιαγγειακά και το διάμεσο ιστό που θυμίζει δερματική λευχαιμία
 - Ενίοτε ώριμα ουδετερόφιλα, καρυορρηξία, εικόνα αγγειίτιδας



CANDLE



CANDLE

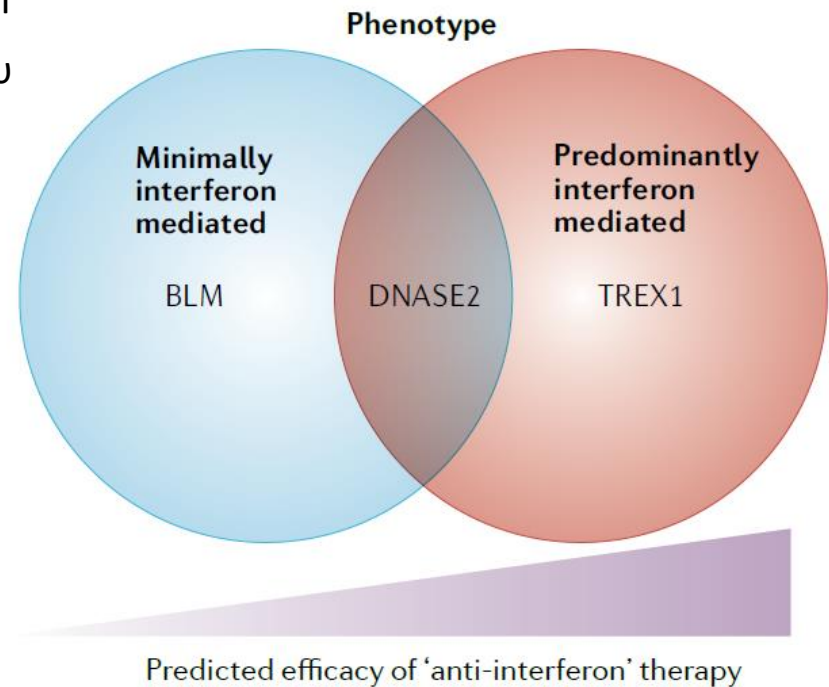


Torrelo A. *Front. Immunol.* 2017; 8:927

<https://westsidewired.net/41323/feature/isaac-barchus-perseveres-through-candle-syndrome/>

Οι ιντερφερονοπάθειες μπορεί να μην είναι μόνο ιντερφερονοπάθειες

- Το STING έχει σημαντική αντική και αντικαρκινική δράση και μέσω οδών ανεξάρτητων της IFN τύπου I, ίσως μέσω NFκB
- Ποντίκια με έλλειψη *DNASE2* αθροίζουν άπεπτο DNA στα λυσοσώματα των μακροφάγων και καταλήγουν από περιγεννητικά από αναιμία
- Διαγραφή του *IFNAR1* απέτρεψε το θάνατο, αλλά τα ποντίκια ανέπτυξαν χρόνια πολυαρθρίτιδα τύπου RA που αποτρέπεται με αποκλεισμό του TNFα



Crow YJ et al. Nat Rev Immunol. 2022 Aug;22(8):471-483
Kawane K et al. Nature. 2006 Oct 26;443(7114):998-1002
Yoshida H et al. Nat Immunol. 2005 Jan;6(1):49-56

Arthritis & Rheumatology

Vol. 74, No. 5, May 2022, pp 735–751

DOI 10.1002/art.42087

© 2022 American College of Rheumatology. This article has been contributed to by U.S. Government employees and their work is in the public domain in the USA.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS

Overarching principles

- A** Patients with autoinflammatory interferonopathies CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS present with chronic systemic and organ-specific inflammation; when untreated, chronic inflammation results in progressive organ damage, early morbidity and increased mortality.
- B** A confirmed genetic diagnosis is required to make the diagnosis of CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS, which facilitates initiation of targeted treatments, genetic counselling, screening for complications and informs prognosis.
- C** The goal of treatment of type I interferonopathies is to reduce systemic and organ inflammation to prevent or limit the development of and/or the progression of organ injury and damage, and to improve quality of life.
- D** In CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS, long-term monitoring of disease activity, organ-specific injury/damage and of treatment-related complications is required and involves a multidisciplinary team.

I. Points to consider for diagnostic evaluation

- 1 Patients presenting with unexplained systemic inflammation (including elevations of CRP, ESR and/or an IFN signature) and clinical features* that include rashes, lipodystrophy, musculoskeletal, neurologic, pulmonary and metabolic findings should receive a prompt diagnostic workup for CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS comprising:
 - ▶ Genetic evaluation
 - ▶ Clinical evaluation focusing on the extent of inflammatory organ involvement
 - ▶ Screening for disease-related comorbidities
- 2 Patients with clinical symptoms of CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS who do not carry any of the disease-causing mutations described here should be referred to specialty/research centres that can guide further workup and treatment.

Genetic evaluation

- 3 Mutations in the following disease-causing genes should be included in the genetic analyses:
 - ▶ CANDLE/PRAAS: *PSMB8*, *PSMA3*, *PSMB4*, *PSMB9*, *PSMB10*, *POMP* and *PSMG2*.
 - ▶ SAVI: *STING1* (previously *TMEM173*).
 - ▶ AGS: *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *LSM11*† and *RNU7-1*†.
- 4 Genetic mimics of CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS are recognised and should be included in the diagnostic workup (a non-exhaustive list is below for reference):
 - ▶ For CANDLE-like conditions: Splice variants in *IKBKG*, frameshift mutations in *SAMD9L*, and recessive mutations in *RNASEH2* (*A*, *B*, *C*).
 - ▶ For SAVI-like conditions: *TREX1*, *ADA2* and *COPA*.
 - ▶ For AGS-like conditions: *RNASET2*.

Clinical evaluation (see also tables 3 and 4)

- 5 In patients with suspected CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS, assessment for disease and treatment related comorbidities should include screening for:
 - ▶ *Skin manifestations*: Nodular rashes, violaceous annular rashes, panniculitis, lipodystrophy or vasculopathic skin lesions.
 - ▶ *Neurological manifestations*: Intracerebral calcifications, leukoencephalopathy, progressive microcephaly or cerebral atrophy.
 - ▶ *Pulmonary manifestations*: Interstitial lung disease/pulmonary hypertension.
 - ▶ *Hepatic manifestations*: Hepatic steatosis, hepatitis, hepatosplenomegaly.
 - ▶ *Metabolic manifestations*: Hypertension, hyperlipidaemia, glucose intolerance (=metabolic syndrome).
 - ▶ *Musculoskeletal manifestations*: Arthritis, contractures and myositis.
 - ▶ *Growth and development*: Growth retardation, osteoporosis, bone development delay, pubertal delay.
 - ▶ *Haematological manifestations*: Cytopenias (eg, more specifically lymphopenia, thrombocytopenia).
 - ▶ *Ophthalmologic manifestations*: Episcleritis, keratitis, retinopathy, glaucoma.
 - ▶ *Cardiac manifestations*: Cardiomyopathy.
- 6 Neuroimaging should be performed in individuals with suspected neurologic symptoms.
 - ▶ MRI best identifies white and grey matter changes.
 - ▶ CT is generally more sensitive for detecting cerebral calcification and can be considered when calcium-sensitive modalities on MRI are not available or do not detect calcifications.
- 7 In patients with presumed CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS, tissue sampling as appropriate (eg, CSF if neurologic involvement is suspected, or lesional skin biopsies) may support the diagnosis.
- 8 All patients should undergo a basic immunodeficiency workup that includes a history of infections, lymphocyte subsets and immunoglobulin levels, as a minimum.

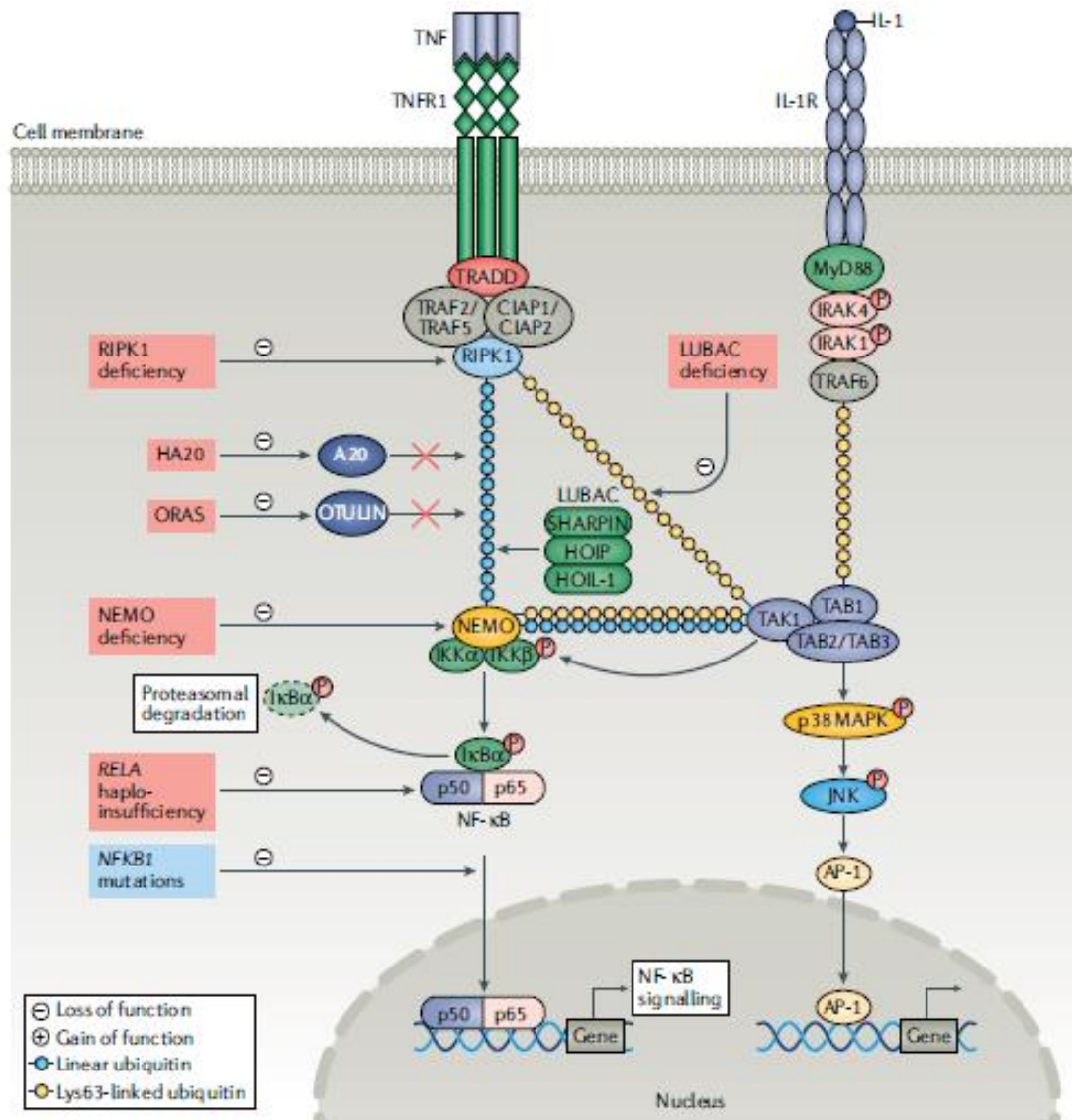
II. Points to consider for treatment

- 9 Treatment of patients with CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS should be aimed at achieving disease control or low disease activity to prevent progression of organ damage.
For patients with SAVI and CANDLE/PRAAS, disease control should be maintained with the lowest possible dose of glucocorticoid.
- 10 Janus kinase inhibitors (JAKIs) are of benefit for improving symptoms‡ in CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS.
- 11 In patients with CANDLE/PRAAS, SAVI or AGS on JAKI, screening for treatment-related comorbidities is important. We currently recommend monitoring for BK viral loads in urine and blood to prevent viral organ injury such as nephropathy.
- 12 Glucocorticoids are of benefit for improving symptoms‡ in CANDLE/PRAAS or SAVI. Chronic glucocorticoids do not improve the neurological features of AGS, although acute courses of glucocorticoids may be useful for the treatment of non-CNS inflammatory conditions.

Άλλα κληρονομικά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα

Βλάβες στα γονίδια που σχετίζονται με την οδό του NF-κΒ

Βλάβες στα γονίδια που σχετίζονται με την οδό του NF-κB



Απλοανεπάρκεια A20 (A20 Haploinsufficiency, HA20)

- Αυτοσωμικό επικρατές νόσημα
- Περιγράφηκε το 2016
- «Κληρονομική μορφή πρώιμης v. Behçet»
- Επεισοδιακή ή χρόνια φλεγμονή
 - Πυρετός
 - Έλκη στόματος, γεννητικών οργάνων, ΓΕΣ
 - Ιριδοκυκλίτιδα
 - Θυλακίτιδα, παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση
 - Γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως αιμορραγικές διάρροιες
 - Πολυαρθρίτιδα/αρθραλγίες
 - Περικαρδίτιδα
 - Φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή
 - Αγγειίτιδα ΚΝΣ



Δερματικά έλκη γλουτού

Aeschlimann FA et al. Ann Rheum Dis. 2018 May;77(5):728-735

Zhou Q et al. Nat Genet 2016;48:67-73

Berteau F et al. Ann Rheum Dis. 2019 May;78(5):e35

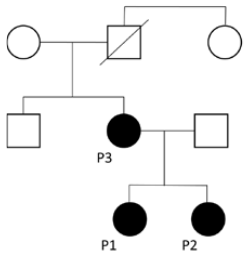
Table 4 Clinical and laboratory features that are helpful to differentiate between A20 haploinsufficiency (HA20) and Behçet disease.

Features	HA20	Behçet disease ^{9 13 16–19}
Disease onset	Mostly early childhood	Early adulthood
Inheritance	Autosomal dominant	Complex inheritance pattern with familial aggregation in up to 20% of cases
Fever	Recurrent	Usually absent
Ulcers	May heal with scarring	Usually no scarring of oral ulcers
Eyes	Severe ocular disease <ul style="list-style-type: none">▶ Anterior uveitis▶ Retinal vasculitis and choroiditis with necrotising inflammation	<ul style="list-style-type: none">▶ Posterior or panuveitis▶ Recurrent superficial retinal infiltrates resolving within days without chorioretinal scarring▶ Peripheral retinal occlusive periphlebitis
Gastrointestinal	(Bloody) diarrhoea	Isolated abdominal pain*
Musculoskeletal	Mostly polyarthritis	Usually oligoarthritis
Erythrocyte sedimentation rate/C reactive protein	Elevated, especially during disease relapses	Often normal
Autoantibodies Autoimmune features	Low titre, fluctuating presence Systemic lupus erythematosus-like disease and other autoimmune features possible	Usually absent

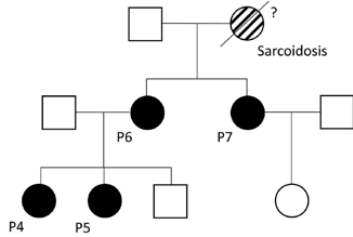
*Gastrointestinal involvement in Behçet disease is usually mild and consists essentially of abdominal pain or discomfort except for patients from Japan and Korea.

Διάγνωση- Θεραπεία

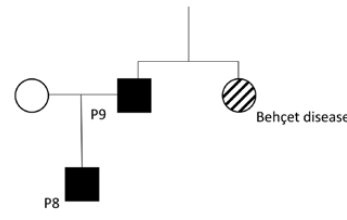
Family 1
European Canadian
p.Leu227*



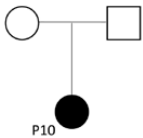
Family 2
European American
p.Phe224Serfs*4



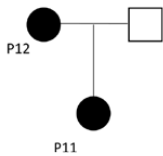
Family 3
Turkish
p.Arg271*



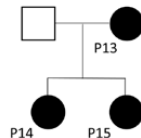
Family 4
European American
p.Thr604Argfs*93



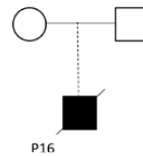
Family 5
Dutch
p.Tyr306*



Family 6
Turkish
p.Pro268Leufs*19



Family 7
?
p.338X



- Κολχικίνη
- Αντι-TNF
- Anakinra
- ...

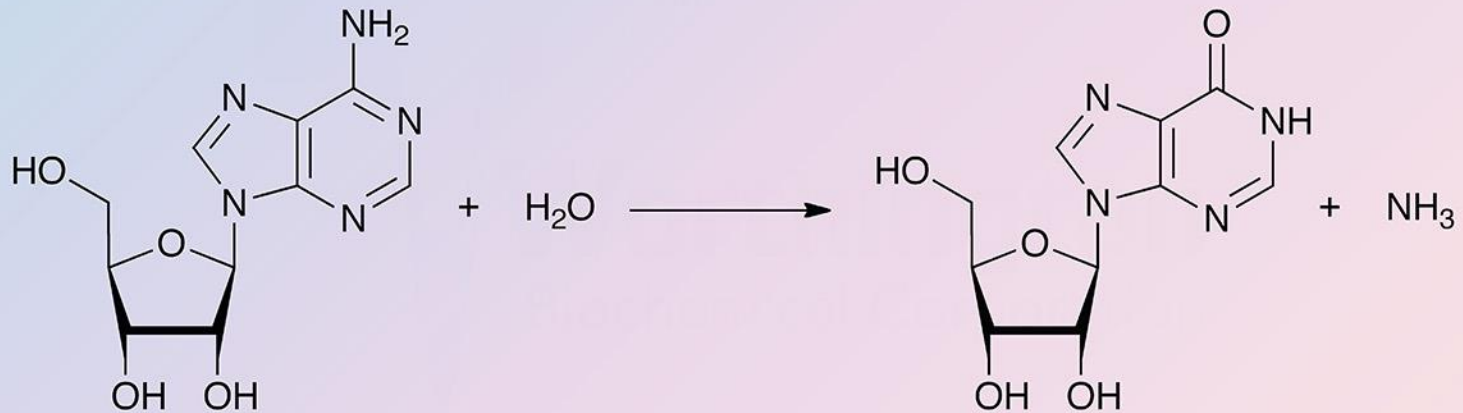
Ανεπάρκεια της αδενοσινοδεαμινάσης-2

Deficiency of Adenosine Deaminase-2

DADA2

Απαμίνωση της αδενίνης

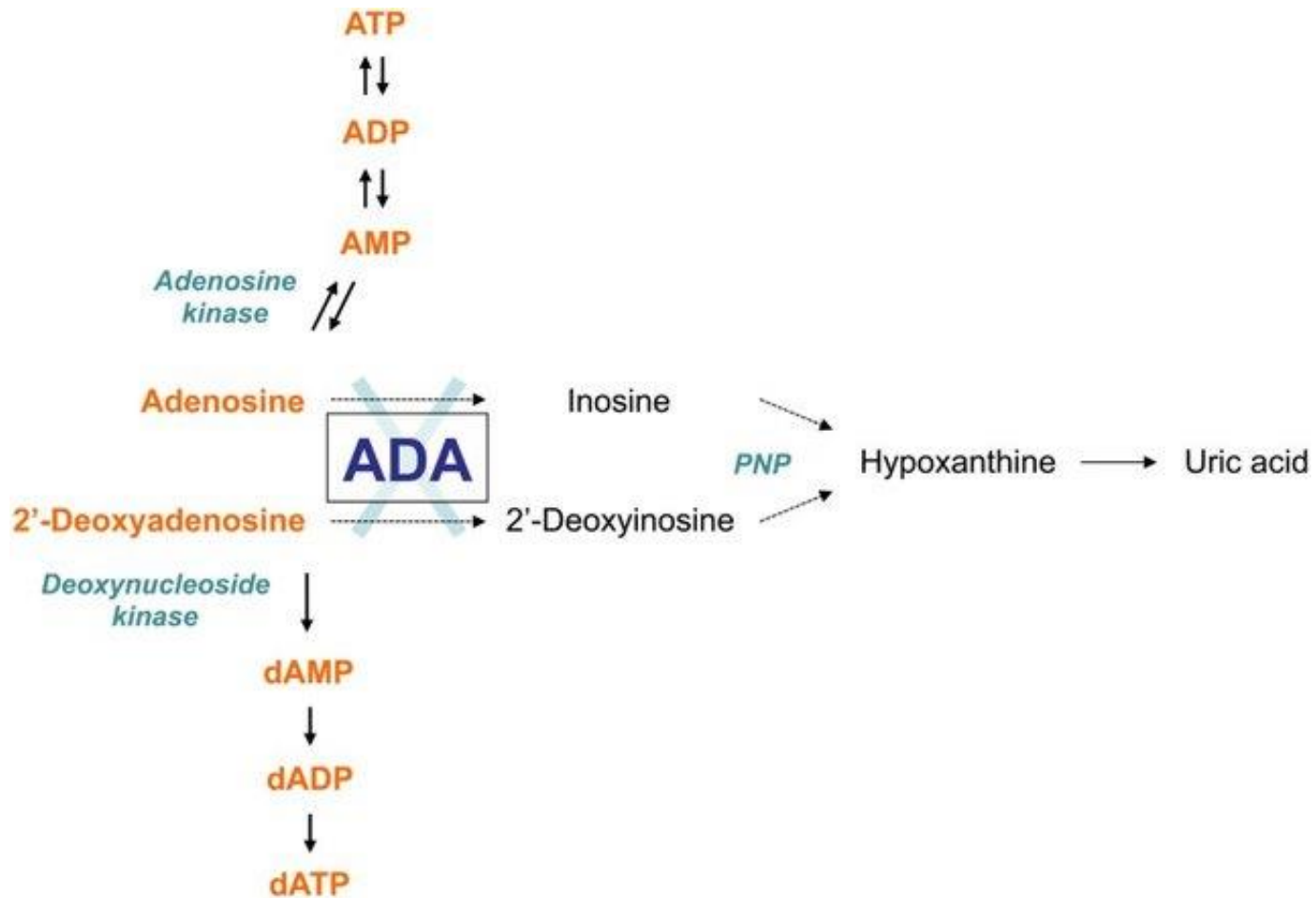
Adenosine Deaminase



Adenosine

Inosine

Απαμίνωση της αδενίνης (ADA-1 & ADA-2)



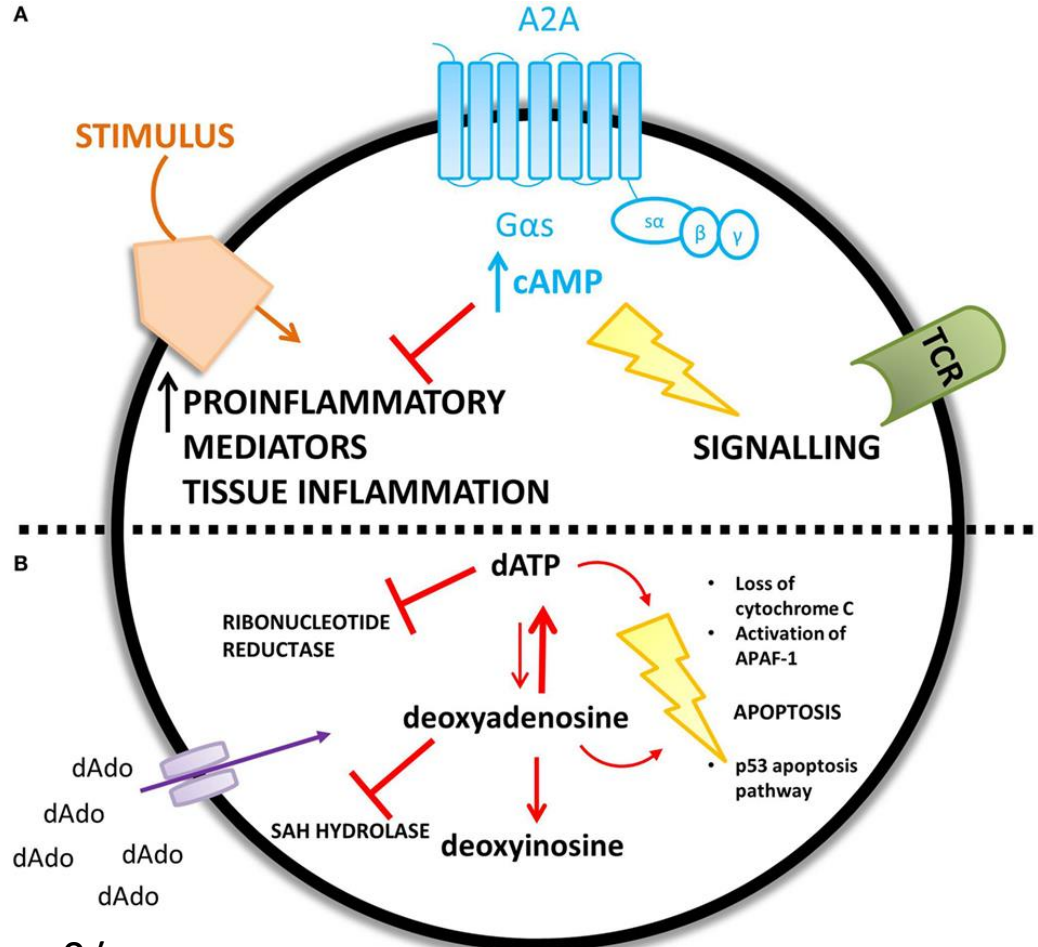
ADA-1 & ADA-2

Table 1 Characteristics of ADA1 and ADA2

	ADA1	ADA2
Gene	<i>ADA</i>	<i>ADA2</i>
Chromosome	20q13.12	22q11.1
Expression	Ubiquitously, lymphocytes, erythrocytes	Myeloid cells, lymphocytes, lung, BM, spleen, thymus
Protein structure*	41-kDa monomer, binds to cell surfaces via CD26	59-kDa monomer-homodimer, glycosylated, binds to heparin/glycosaminoglycan/cell surface receptors
Cellular localization	Intracellular	Secreted, lysosomal?
Function	Adenosine deaminase	Adenosine deaminase, regulation of cell proliferation and differentiation
Optimum pH ADA function	7.5	6.9
Inhibited by EHNA [#]	Yes	No
Clinical phenotype when deficient	T-B-NK-SCID	Deficiency of ADA2 (DADA2) early-onset polyarteritis nodosa (PAN)
Other references		Cat eye syndrome, ADGF subfamily

[#] *EHNA* erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine

DADA-1: Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια



- Πρώιμος θάνατος
- Θεραπεία: μεταμόσχευση πολυδύναμων αιμοποιητικών κυτάρων, γονιδιακή θεραπεία

ADA-1 & ADA-2

Table 1 Characteristics of ADA1 and ADA2

	ADA1	ADA2
Gene	<i>ADA</i>	<i>ADA2</i>
Chromosome	20q13.12	22q11.1
Expression	Ubiquitously, lymphocytes, erythrocytes	Myeloid cells, lymphocytes, lung, BM, spleen, thymus
Protein structure*	41-kDa monomer, binds to cell surfaces via CD26	59-kDa monomer-homodimer, glycosylated, binds to heparin/glycosaminoglycan/cell surface receptors
Cellular localization	Intracellular	Secreted, lysosomal?
Function	Adenosine deaminase	Adenosine deaminase, regulation of cell proliferation and differentiation
Optimum pH ADA function	7.5	6.9
Inhibited by EHNA [#]	Yes	No
Clinical phenotype when deficient	T-B-NK-SCID	Deficiency of ADA2 (DADA2) early-onset polyarteritis nodosa (PAN)
Other references		Cat eye syndrome, ADGF subfamily

[#] *EHNA* erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine

Υψηλά επίπεδα ADA-2 ανιχνεύονται στο πλάσμα και το πλευριτικό υγρό σε λοιμώξεις ή χρόνια φλεγμονή. Η δραστηριότητα της ADA-2 αυξάνεται στη ν. Crohn, αυτοάνοσες παθήσεις, χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, AIDS, φυματίωση

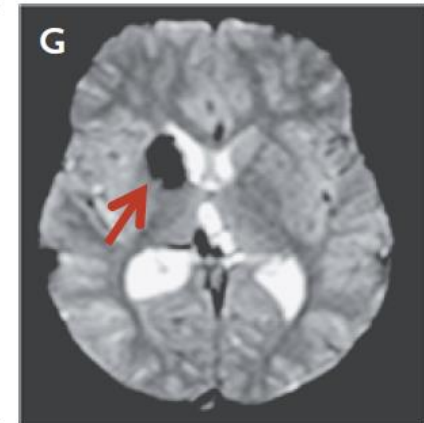
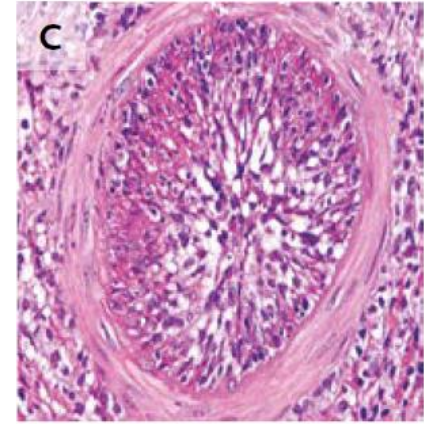
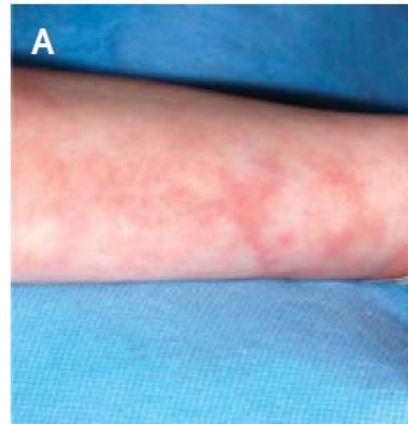
ADA-2: όχι και τόσο δεαμινάση, αλλά αυξητικός παράγων...

- Η ADA2 έχει πολύ υψηλή σταθερά Michaelis → ελάχιστη δραστηριότητα δεαμινάσης σε φυσιολογικές συνθήκες
- Έχει μακρότερη άλυσσο από της ADA1 με επιπλέον περιοχές συμπεριλαμβανομένης μια αμινοτελικής περιοχής με δραστηριότητα αυξητικού παράγοντα
- Εκφράζεται σε μυελικά κύτταρα
 - Ευνοεί πόλωση των μακροφάγων στο φλεγμονώδη φαινότυπο (M1) από τον αντιφλεγμονώδη (M2) → τοπική φλεγμονή & αγγειακή βλάβη επηρεάζοντας τις συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων
 - Στα ουδετερόφιλα ευνοεί την απελευθέρωση NETs
 - Αισθητήρας εξωκυττάρων νουκλεοσιδίων πουρίνης → έλλειψή της σχετίζεται με ενεργοποίηση της οδού IFN τύπου I

ORIGINAL ARTICLE

Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη χωρητικότητα
- Περιγράφηκε το 2014 ως ένα σύνδρομο πρώιμων βοθριωτών εγκεφαλικών εμφράκτων και αγγειοπάθειας
- Μέχρι σήμερα έχουν ανακοινωθεί >300 περιπτώσεις
- Εκτιμώμενος επιπολασμός φορείας μετάλλαξης: 1:236
Νόσου: $1/222000 = 30000$ ασθενείς παγκοσμίως



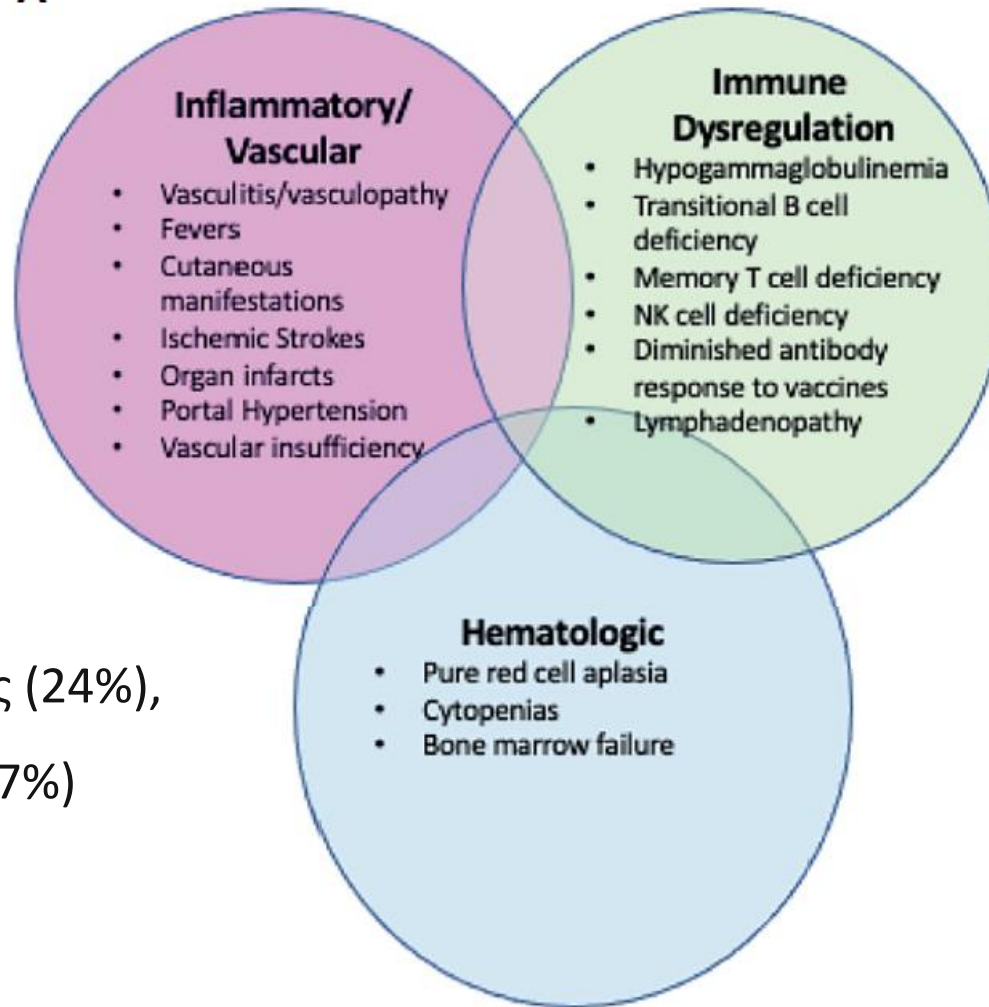
Wang W et al. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Mar 23;19(1):44

Zhou O et al. *N Engl J Med* (2014) 370(10):911

Jee H et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; S0091-6749(21)00733-8

Κλινική εικόνα

A



Έναρξη <1 έτους (24%),
<10 ετών (77%)

Δερματολογικές βλάβες



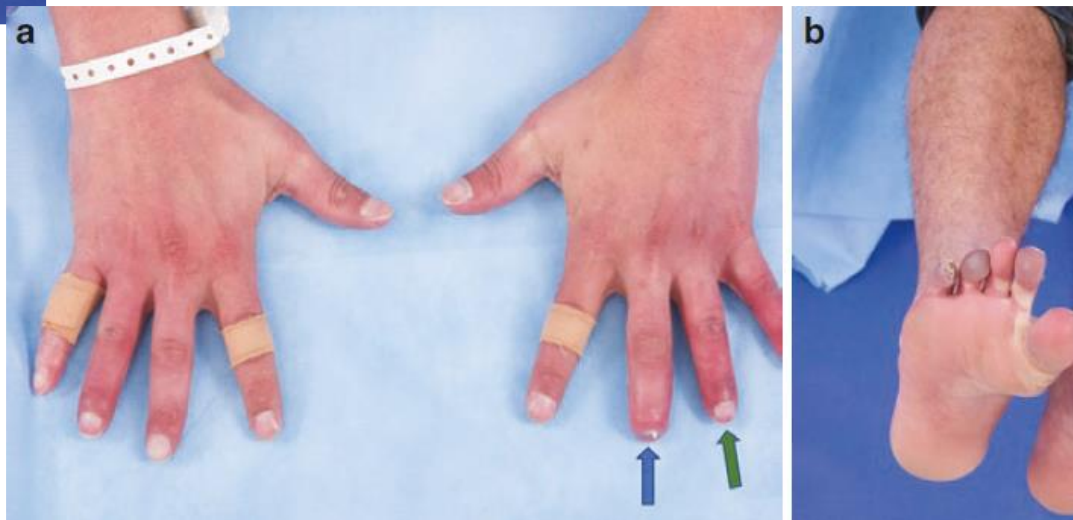
Livedo racemosa



Livedo με
δερματικά οζίδια
τύπου οζώδους
πολυαρθρίτιδας



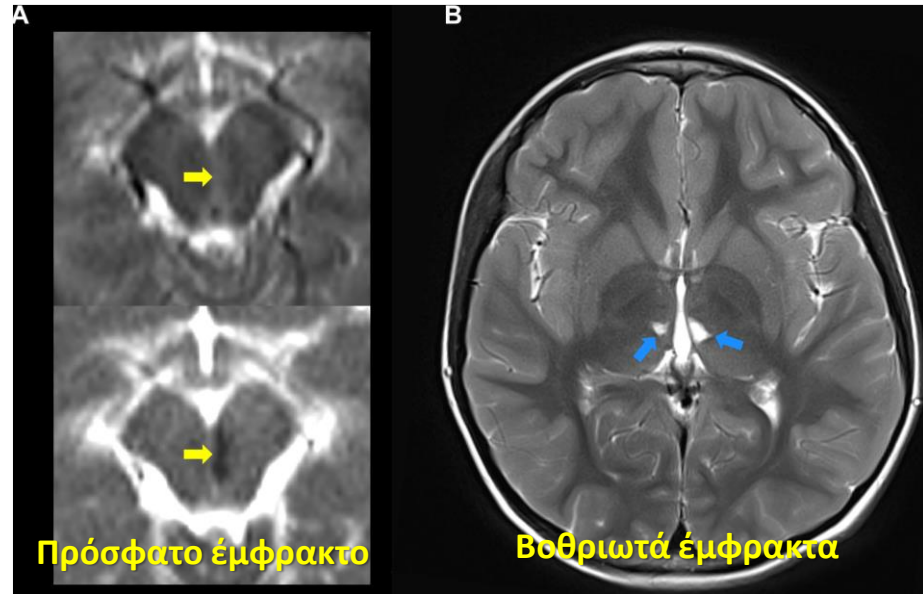
Απορρόφηση τελικών φαλάγγων, χειμετλώδης εικόνα



Barron KS et al. *Front Immunol.* 2022 Jan 10;12:811473
Hashkes, Laxer, Simon (eds). *Textbook of Autoinflammation*, Springer, 2019

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

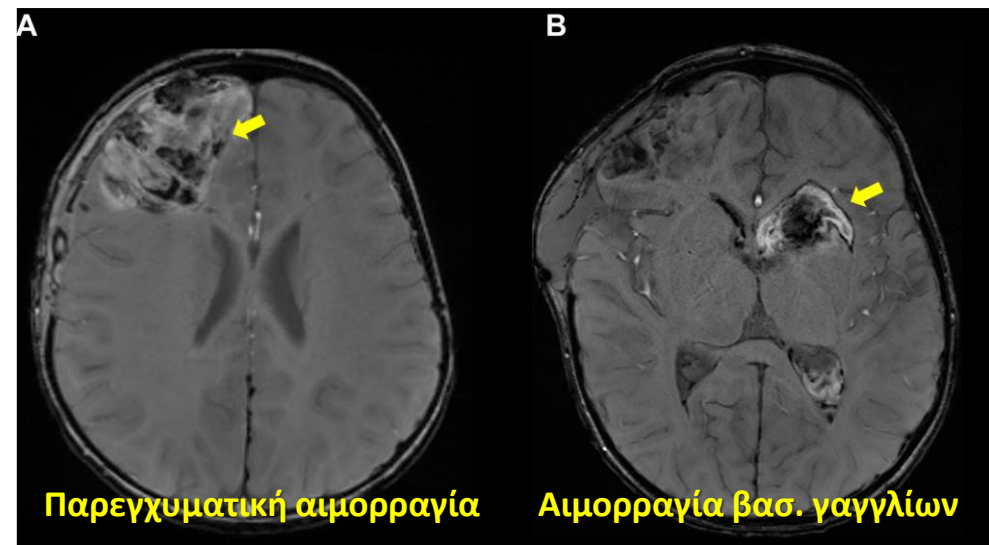
Αγόρι 4 ετών



- Εμφάνιση σε παιδική ηλικία, >1 επεισόδια
 - Στη σειρά του NIH μέση ηλικία πρώτου επεισοδίου τα 6,5 έτη (0,4-21 έτη)
 - Ισχαιμικά: πυρήνες εγκεφάλου, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα
- Σπανιότερα αιμορραγικά (αγγειακή ευθραυστότητα)

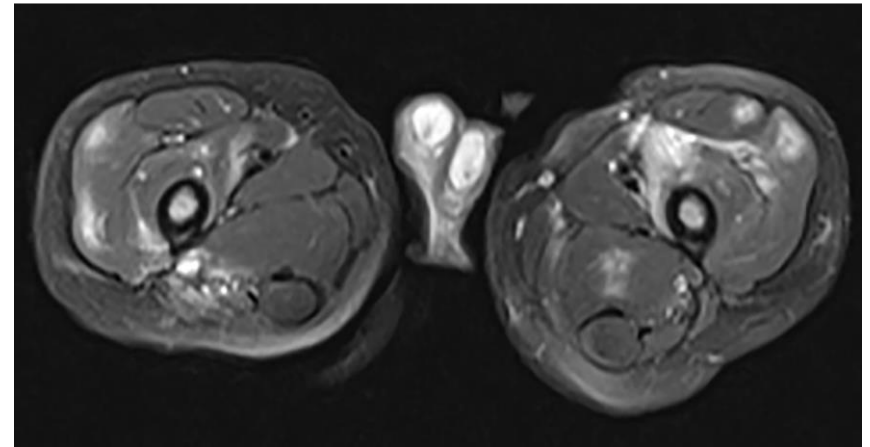
Παιδί 2 ετών & 5 μηνών

1 μήνα αργότερα



Άλλες αγγειακές διαταραχές

- Αγγειακές αλλοιώσεις μεσεντέριων αγγείων τύπου οζώδους αρτηρίτιδας
 - Εντερικά έμφρακτα, αιμορραγία
- Νεφρικά έμφρακτα, λευκωματουρία, ΑΥ
- Σπληνομεγαλία, σπληνικά έμφρακτα
- Ηπατομεγαλία, ίνωση ήπατος, πυλαία υπέρταση
- Μυοκαρδιοπάθεια
- Μυοσίτιδα
- Περιφερική αρτηριοπάθεια



Άλλες εκδηλώσεις

Ανοσοανεπάρκεια

- Χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών (IgG, IgA, IgM)
- Πτωχή αντίδραση στα εμβόλια
- Χαμηλή αναλογία Β-κυττάρων μνήμης
- Χαμηλή αναλογία Τ-κυττάρων μνήμης
- Χαμηλή αναλογία NK κυττάρων
- Χαμηλοί τίτλοι ANA (~30%)

Αιματολογικές διαταραχές

- Αναιμία
 - Καθαρή απλαστική αναιμία
 - Αναιμία χρόνιας νόσου
- Ουδετεροπενία
- Λεμφοπενία
- Θρομβοπενία
- Παγκυτταροπενία
- ΜτΟ: Από υπερκυτταρικός ως υποκυτταρικός χωρίς δυσπλασία και χωρίς κακοήθεια

Διάγνωση

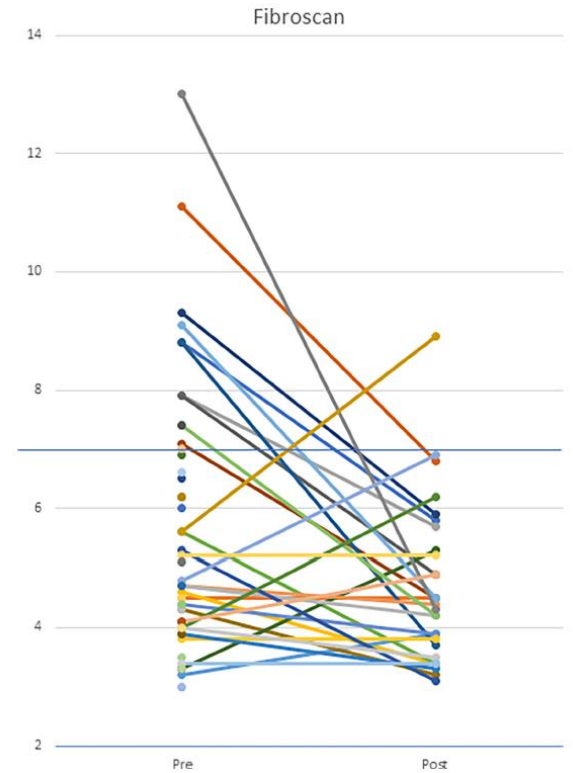
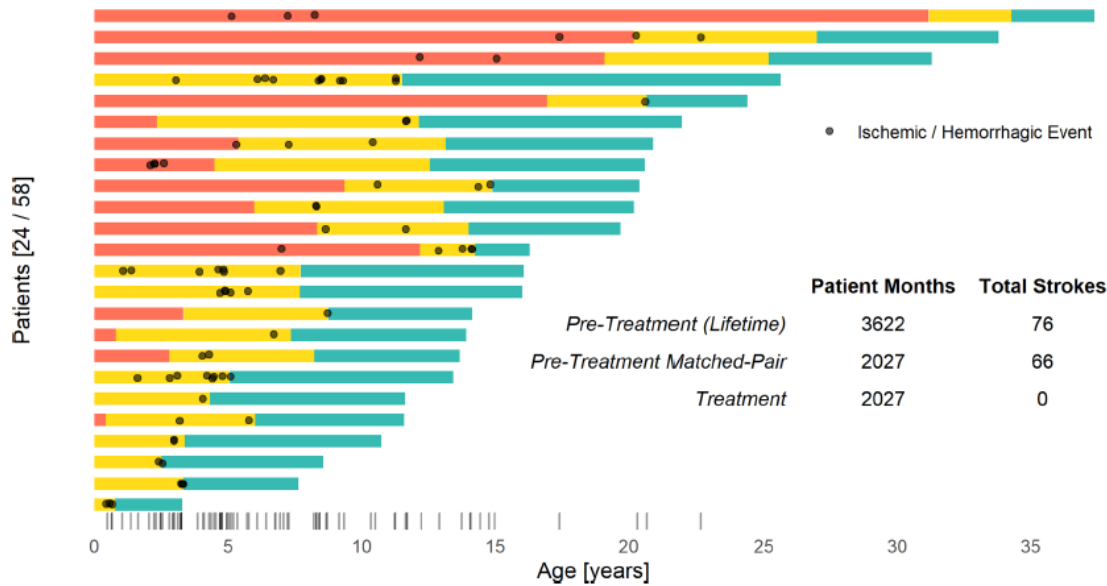
- Ασθενείς με εγκεφαλικό
- Ευρήματα αγγειίτιδας
- Αιματολογικές διαταραχές
- Χαμηλά επίπεδα ADA-2 ορού
- Ανίχνευση παθογόνου γενετικής αλλαγής

Θεραπεία DADA-2

- Anti-TNFα
 - Μείωση επίπτωσης αγγειακών επεισοδίων
 - Μείωση της συστηματικής φλεγμονής, δερματικών εξανθημάτων, ελαστογραφίας ήπατος
 - Επιμονή των αιματολογικών διαταραχών και της υπογαμμασφαιριναιμίας
- Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Οι μεταγγίσεις πλάσματος ως μέσο υποκατάστασης της ADA-2 δεν είναι αποτελεσματικές
- Η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών/αντιθρομβωτικών πρέπει να γίνει μετά προσεκτική εκτίμηση του προσδοκώμενου οφέλους, δεδομένης της αγγειακής ευθραυστότητας και της τάσης προς αυτόματες ενδοκρανιακές αιμορραγίες

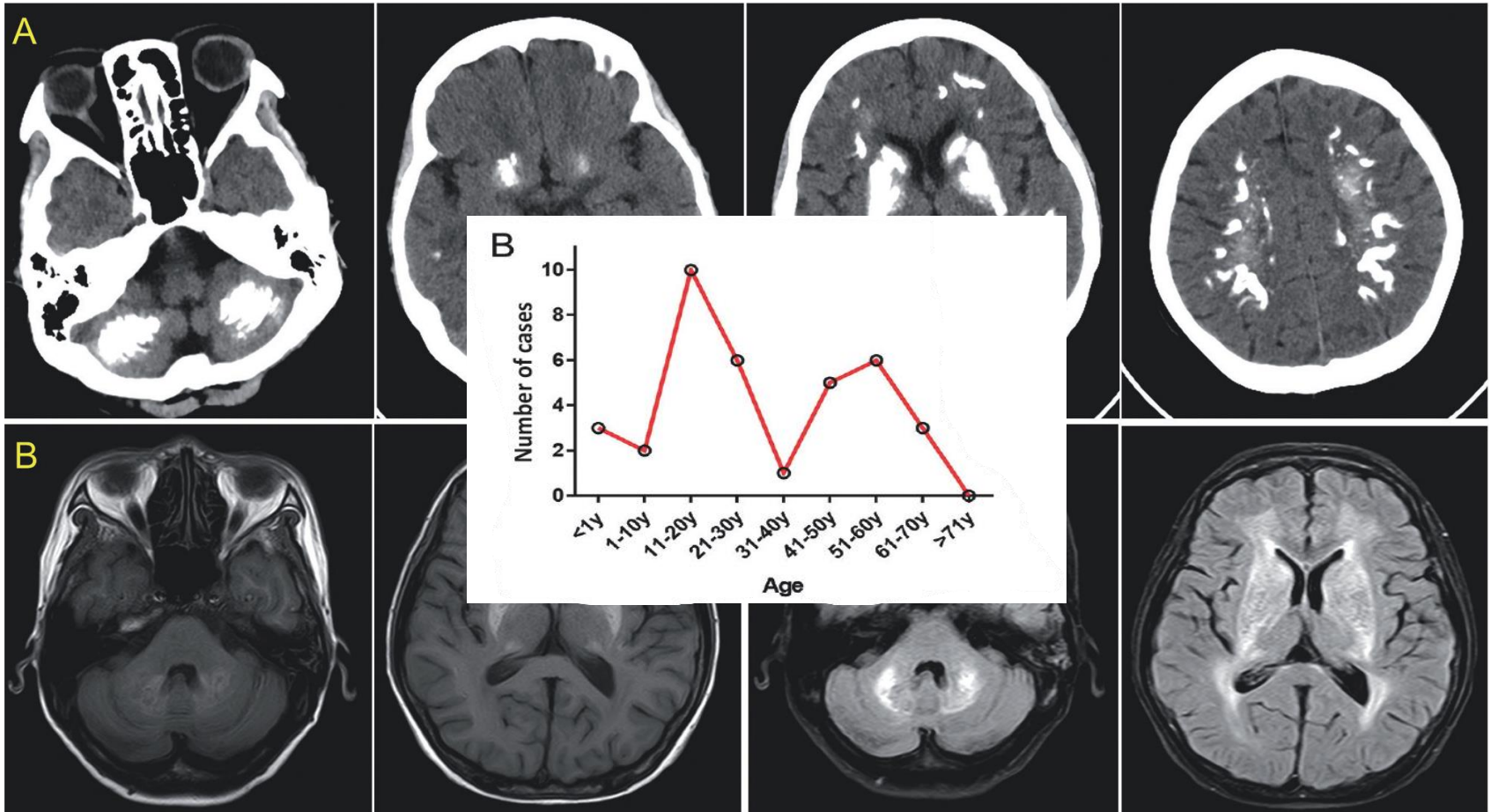
Αντι-TNF Θεραπεία

Anti-TNF: Pre-Treatment, Pre-Treatment Matched-Pair, and Treatment Intervals

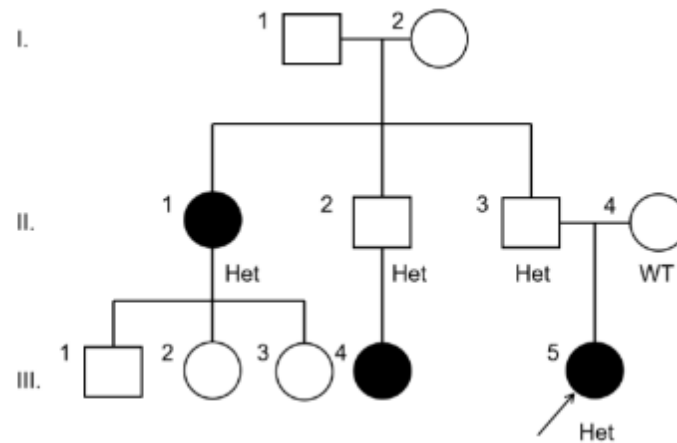


Letters to the Editors

Intracranial calcification in systemic lupus erythematosus: a rare condition that needs more attention



Familial systemic lupus erythematosus
associated with a loss-of-function mutation
in TRPC6



Συμπεράσματα

- Νέες μεταλλάξεις και σχετιζόμενοι φαινότυποι αναγνωρίζονται ολοένα στα μοριακά μονοπάτια που ρυθμίζουν τη φλεγμονή
 - Ιντερφερονών τύπου I
 - NFκB...
- Η μελέτη των φαινοτύπων και των μοριακών μηχανισμών μάς επιτρέπουν να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς της φλεγμονής οι οποίοι ευθύνονται και για τα πιο συνήθη πολυγονιδιακά φλεγμονώδη νοσήματα από το σ. Behçet ως το ΣΕΛ
- Αν και οι ιντερφερονοπάθειες, η HA20 η DADA-2 (και άλλες νόσοι που ίσως ανακαλυφθούν) εκδηλώνονται σε πολύ μικρή ηλικία, υπάρχει ποικίλη διαπερατότητα: ενδεχομένως ηπιότερες μορφές ή όψιμης έναρξης περιπτώσεις να υπάρχουν σε ασθενείς >16 ετών που βλέπουν οι Ρευματολόγοι
- Απαιτείται καλή μελέτη του φαινοτύπου και του οικογενειακού ιστορικού και ίσως λειτουργικές δοκιμασίες α' γραμμής, πριν ζητηθεί ένας κατά το δυνατό στοχευμένος γενετικός έλεγχος



Καλό
Πάσχα!