



Εθνικό &
Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο
Αθηνών

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΝΕΟΤΕΡΑ;

ΑΝΔΡΕΑΣ Β. ΓΟΥΛΕΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



Παθολογική
Φυσιολογία
Ιατρική Σχολή

Καλαμάτα, Ιούνιος 2021

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Αιτία Εισόδου/Παρούσα Νόσος

- Ασθενής, άνδρας, 26 ετών, προσέρχεται λόγω κοιλιακής διάτασης, θωρακικού και κοιλιακού άλγους και οιδήματος κάτω άκρων άμφω από ωρών
- Αναφέρεται επίσης κατά τη βάρδιση επιδείνωση του θωρακικού άλγους, αίσθημα παλμών και εύκολη κόπωση
- Αίσθημα δυσφορίας στην κοιλία και ηπιότερη κοιλιακή διάταση από 2 εβδομάδων

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Ατομικό Αναμνηστικό

- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet διαγνωσθείσα προ 5ετίας
 - Υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη στοματικής κοιλότητας από 15ετίας
 - Υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων από 10ετίας
 - Δύο επεισόδια ιριδοκυκλίτιδας (ΔΕ) από 5ετίας
 - Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, μη διαβρωτική από 5ετίας
 - Ετεροζυγωτία HLA-B*51
- Φαρμακευτική αγωγή: Adalimumab 40mg/2w, Colchicine 1mg, ½x2

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Φυσική Εξέταση

- Ζωτικά σημεία:
 - ΑΠ: 122/90mmHg, HR: 86bpm (ύπτια θέση) → ΑΠ: 120/90mmHg, HR: 110bpm (όρθια θέση)
 - Θ: 36,4°C, SpO₂: 97%
- Εξέταση κατά συστήματα:
 - Ασκίτης με διατεταμένες επιφανειακές φλέβες της κοιλίας
 - Ηπατομεγαλία
 - Οίδημα κάτω άκρων άμφω
 - Τέσσερα ελάσσονα αφθώδη έλκη στοματικής κοιλότητας

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Εργαστηριακός Έλεγχος

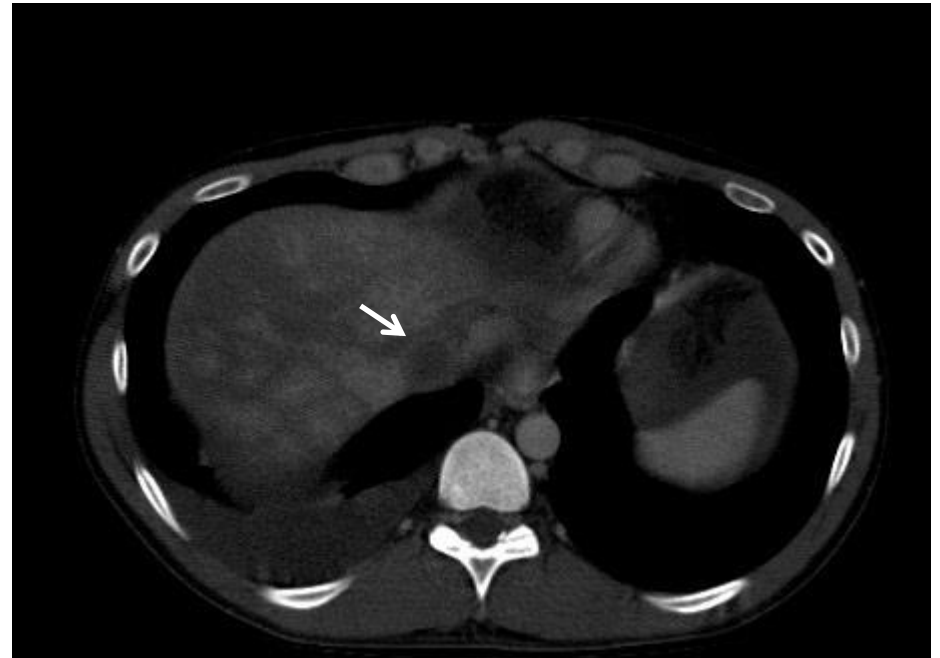
Hb (g/dl)	13.0
WBC (/μl)	10820
PLT (/μl)	252000
TKE (mm)	5
CRP (mg/l)	15.2
Creatinine (mg/dl)	1.09
SGOT (U/l)	545
SGPT (U/l)	651
γGT (U/l)	77
ALP (U/l)	76
LDH (U/l)	514
INR	1.14
D-dimer (0.5 μg/ml)	16.76
Γενική ούρων	κφ

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Απεικονιστικός Έλεγχος

- u/s άνω-κάτω κοιλίας και triplex ηπατικών φλεβών
- CT άνω-κάτω κοιλίας με πρωτόκολλο απεικόνισης πυλαίας και ηπατικών φλεβών
 - Παρουσία θρόμβου 3,4εκ. στην κάτω κοίλη φλέβα, στο σημείο εκβολής των ηπατικών φλεβών, ο οποίος προκαλεί σχεδόν πλήρη απόφραξη κάτω κοίλης και ηπατικών φλεβών. Ηπατομεγαλία, ασκίτης, (ΔΕ) πλευριτική συλλογή, οίδημα εντερικών ελίκων
- Διάγνωση: Σύνδρομο Budd-Chiari

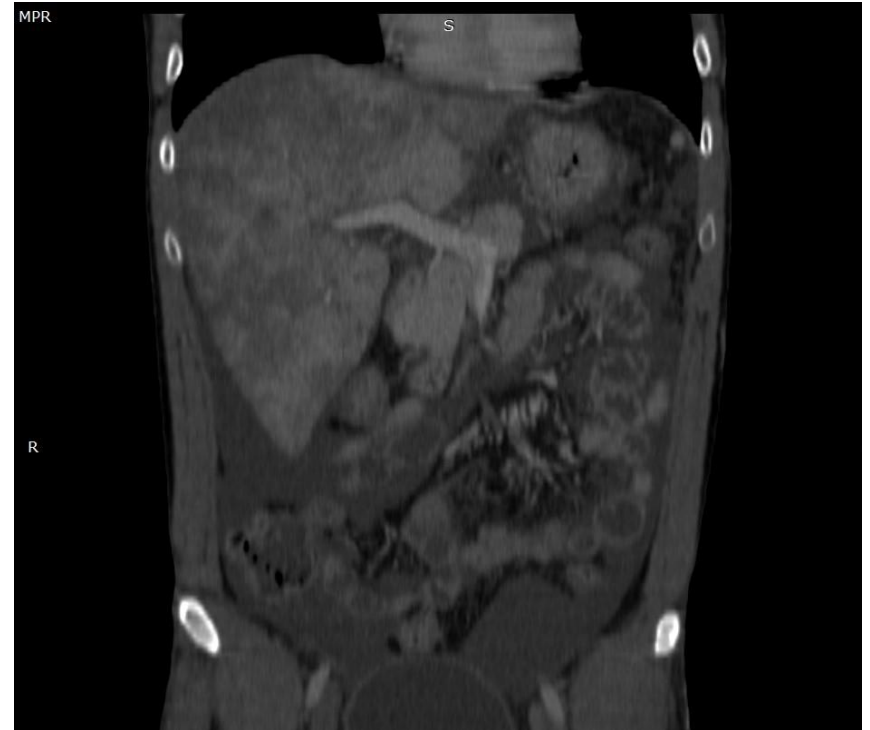


ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

CT άνω-κάτω κοιλίας

με πρωτόκολλο απεικόνισης πυλαίας και ηπατικών φλεβών



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Λοιπός Έλεγχος

- CT Θώρακα: Αρνητική για ανεύρυσμα πνευμονικής αρτηρίας
- Υπερηχοκαρδιογράφημα: κφ
- Γαστροσκόπηση: Τρεις μικρές κιρσικές στήλες

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-BEHÇET

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Σύνδρομο Budd-Chiari – Διαφορική Διάγνωση

- Συγγενής θρομβοφιλία
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Παροξυντική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές
- Κακοήθεις νεοπλασίες
- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Αρνητικός ο έλεγχος για μεταλλάξεις των γονιδίων II, V και για ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και S

aCL IgG, IgM (-), anti-β2GPI IgG, IgM (-)

Κυτταρομετρία ροής αρνητική για CD14, CD24, CD55 ή CD59 ανεπαρκή κλώνο

Αρνητικός έλεγχος για μεταλλάξεις JAK2

Αρνητικές CT θώρακος, άνω, κάτω κοιλίας για νεοπλασία

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Αντιμετώπιση

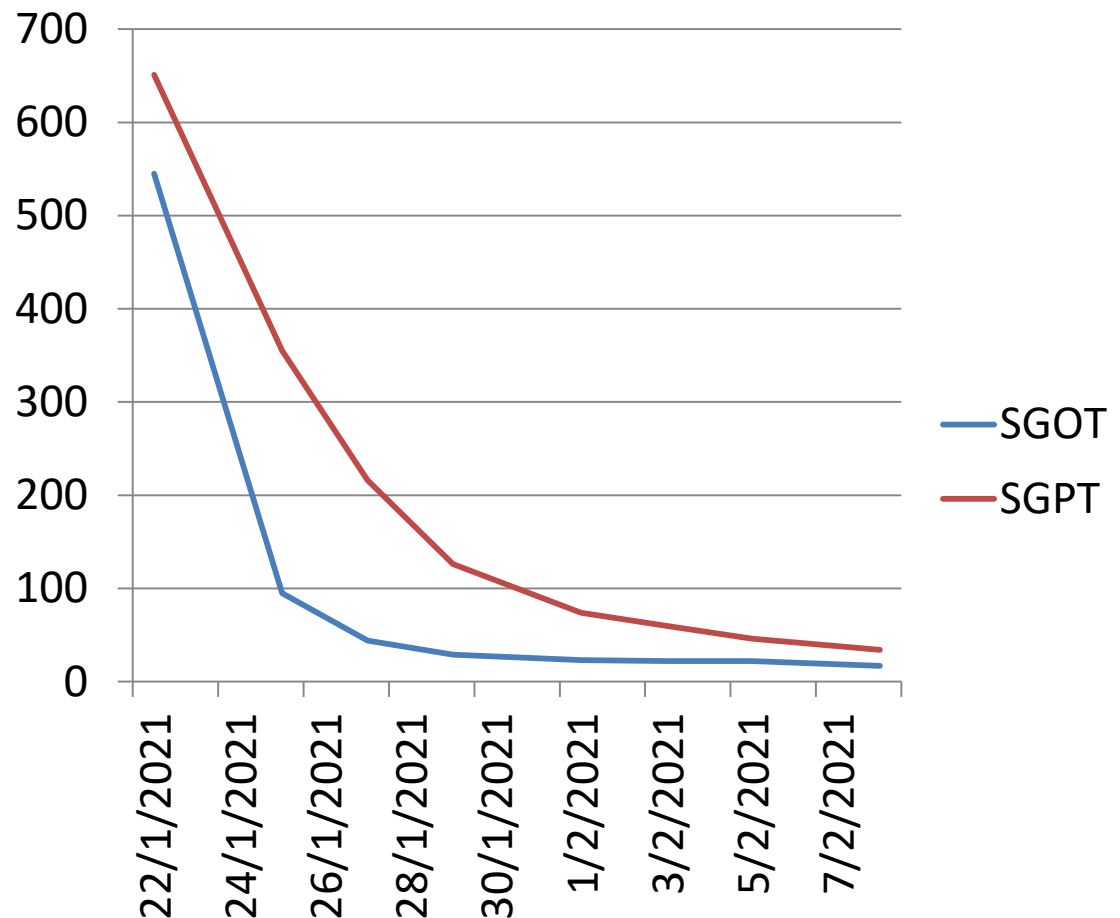
- Anakinra 100mg, 1x2 iv για 7 ημέρες και στη συνέχεια 1x1 sc
- Κυκλοφωσφαμίδη 750mg iv την 8^η ημέρα
- Enoxaparin 80mg, 1x2
- FFP 1x2 τις 5 πρώτες ημέρες
- Φουροσεμίδη 40mg, 1x1 po
- Σπιρονολακτόνη 25mg, 2x1 po

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Πορεία Νόσου

- Βελτίωση ασκίτη, άλγους και οιδήματος κάτω άκρων
- Βελτίωση εργαστηριακών ευρημάτων
- Μείωση του μεγέθους του θρόμβου σε u/s και CT



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Επαναληπτική CT μετά από 2½ μήνες

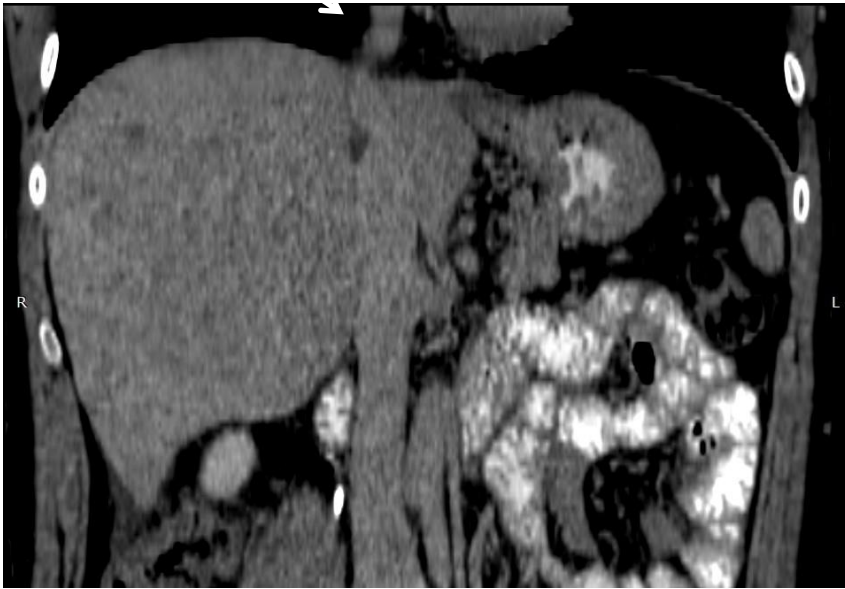
- Μείωση θρόμβου 0,8 εκ.
- Παραμονή ηπατομεγαλίας
- Εξαφάνιση ασκίτη, (ΔΕ) πλευριτικής συλλογής, οιδήματος εντερικών ελίκων



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Επαναληπτική CT μετά από 2½ μήνες



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗCΕΤ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Στοματικά έλκη (95%)
- Γεννητικά έλκη (80-90%)
- Δερματικές εκδηλώσεις (75%)
- Αρθρικές εκδηλώσεων (50-80%)
 - Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα κάτω άκρων
 - Ιερολαγονίτιδα (10%)
- Οφθαλμικές εκδηλώσεις (50%)
 - Πανραγοειδίτιδα
 - Μεμονωμένη πρόσθια (10%)
 - Αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς (20%)
- Αγγειακές εκδηλώσεις (40%)
- Νευρολογικές εκδηλώσεις (<10%)
- Γαστρεντερικές εκδηλώσεις (5%)

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Φλεβικό ή αρτηριακό σκέλος
- Ποικιλία μεγέθους
- Λευκοκυταρική αγγειίτιδα με περιαγγειακή εντόπιση
- **Ουδετερόφιλα** και CD4+λφκ κύτταρα περιαγγειακά και στα vasa vasorum
- Θρόμβωση αγγείων

Φλεβική Προσβολή	
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	30%
Επιπολής Θρομβοφλεβίτιδα	28%
Απόφραξη άνω κοίλης	16,5%
Απόφραξη κάτω κοίλης	12,5%
Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων	4%
Budd-Chiari	2,3%
Απόφραξη άλλων στελεχών	3,3%
Αρτηριακή Προσβολή	
Απόφραξη ή ανεύρυσμα σκέλους	6%
Απόφραξη άλλων στελεχών ή ανευρυσμάτων	6%
Απόφραξη ή ανεύρυσμα πνευμονικών αγγείων	5%
Ανεύρυσμα αορτής	2,3%

Bettiol et al. Rheumatology 2020;1(59)(Suppl3:101-107

Koc et al. J Rheumatol 1992 Mar(19)3:402-410

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behcet-syndrome?>

Direskeneli H. Ann Rheum Dis 2001;60(11):996

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-BEHÇET

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ#18

Σύνδρομο Budd-Chiari στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet

- Σπάνια επιπλοκή (2,4%)
- Παράγοντες κινδύνου: άνδρες (80%-90%), νεαρής ηλικίας [33 (22-45) ετών]
- Κάτω κοίλη φλέβα συνηθέστερη εντόπιση θρόμβωσης
- Ανταπόκριση σε ανοσοτροποποιητική αγωγή
 - Κορτικοστεροειδή
 - Αζαθειοπρίνη
 - Κυκλοφωσφαμίδη
 - TNFi
- Η αντιπηκτική αγωγή δε βελτιώνει την επιβίωση
- 5ετής επιβίωση: 91%

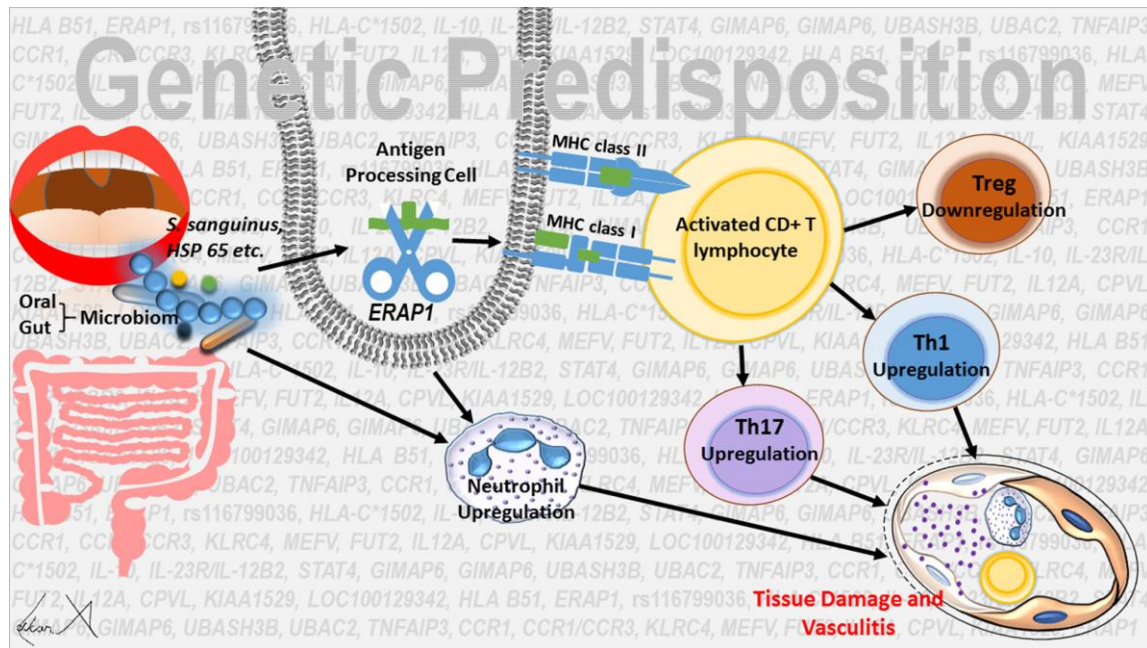
Σύνδρομο Budd-Chiari μη σχετιζόμενο με Αδαμαντιάδη-Behçet

- Άνδρες: 35%
- Ηλικία: 38 (16-77) ετών
- Ηπατικές φλέβες συνηθέστερη εντόπιση θρόμβωσης
- Ανταπόκριση σε αντιπηκτική αγωγή
- 5ετής επιβίωση: 79%

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Λοιμώξεις
 - HSV1, S.sanguinis, mycobacterium
 - Μικροβίωμα
- Γενετικοί
 - HLA-B51
 - ERAP1, IL23R, ICAM, IL-10, pyrin, eNOS
- Ανοσολογικοί
 - MBL/lectin
 - ↑Th1 κυτταροκίνες
 - ↑Th17 κυτταροκίνες
 - Abs/ICs
 - **Ουδετερόφιλα**
 - **Ενδοθηλιακά**



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ρόλος των ουδετερόφιλων

- ↑IL-8 από PBMCs ασθενών με ενεργό νόσο και επίπεδα στο ορό
 - Itoh et al. J Dermatol. 1994;21(6):397-404*
 - Al-Dalaan J Rheumatol 1995;22(5):904*
 - Ozoran et al. Ann Rheum Dis 1995;54(7):610*
- Ενεργοποιημένα (CD64/Fcγ1) σε ασθενείς με ενεργό νόσο όπως στη σήψη
 - Ureten et al. J Rheumatol 2005;32(5):849*
- Ορός ασθενών σε HUVEC και φυσιολογικά ουδετερόφιλα
 - Έκφραση CD11a/CD18 στα ουδετερόφιλα και ICAM-1/E-selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα (HUVEC)
 - Αυξημένη προσκόλληση ουδετερόφιλων

Sahin et al. Ann Rheum Dis. 1996;55(2):128-33
Triolo et al. Clin Immunol. 1999;91(3):330-7

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ρόλος των ουδετερόφιλων

- IL1 α , TNF, LPS $\rightarrow$ HUVEC
 - Αυξημένη προσκόλληση ουδετερόφιλων ασθενών vs υγιών

Sahin et al. Ann Rheum Dis. 1996;55(2):128-33

- Ενεργοποιημένο ενδοθήλιο (sICAM-1, E-selectin κ.λπ.)

*Saglam et al. Rheumatol Int 2002;21(4):141
Triolo et al. Clin Immunol. 1999;91(3):330-7
Ates et al. Clin Rheumatol. 2007;26(3):411
Turkoz et al. Mediators Inflamm. 2005;2005(4):237*

- Αυξημένη παραγωγή δισμουτάσης υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα ασθενών και σε φυσιολογικά ουδετερόφιλα μετά από επώαση με ορό ασθενών

*Yoshida et al. Free Radic Res. 1998;28(1):39
Erkilick et al. Mediators Inflamm 2003;12(2):107*

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗ

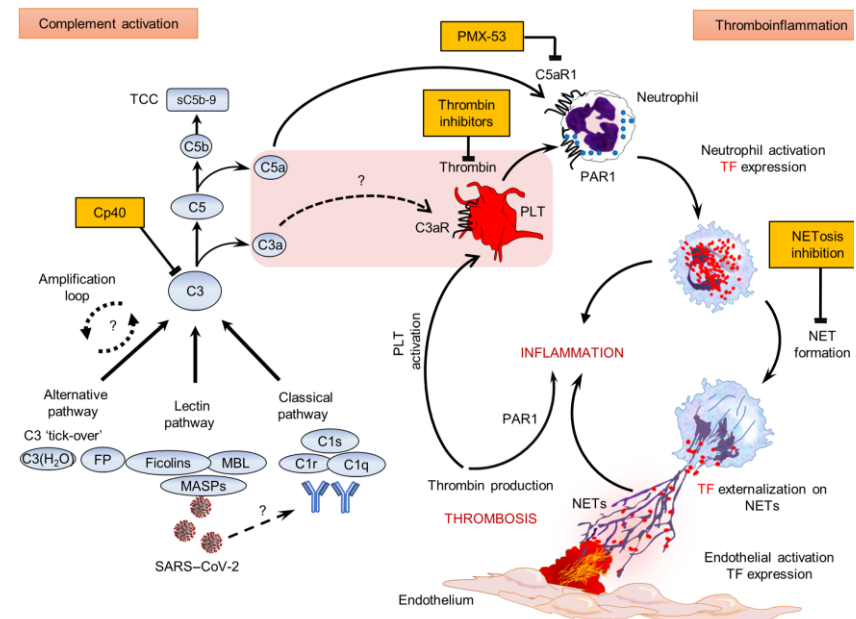
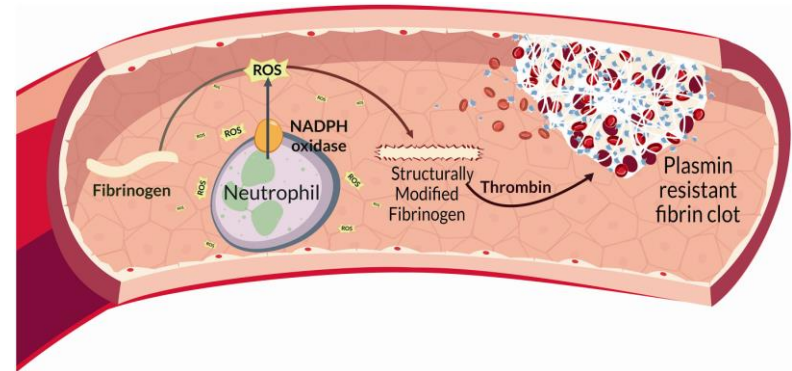
- $\uparrow$ NADPH oxidase στα ουδετερόφιλα $\rightarrow \uparrow$ ROS $\rightarrow$ καρβονυλίωση ινωδογόνου $\rightarrow$ Αντίσταση του ινώδους στη λύση από την πλασμίνη

Becatti et al. Circulation. 2016;133(3):302-11

- NETs

- Αυθόρμητα από ουδετερόφιλα ασθενών
- Αναστολή με κολχικίνη κ PD4i
- Ορός ασθενών επάγει NETs από φυσιολογικά ουδετερόφιλα

Safi et al. J Dermatol Sci. 2018;92(2):143

Emmi et al. *Frint Immunol* 2019;10:1085

Skendros et. J Clin Invest 2020;130(11):6151-6157

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Τοπικές θεραπείες
 - Τοπικά στεροειδή
- Συστηματική ανοσοκαταστολή
 - Κολχικίνη, **απριμιλάστη**, στεροειδή±κολχικίνη ή **απριμιλάστη** ή AZA ή κυκλοσπορίνη ή TNFi ή θαλιδομίδη ή IFNa-2b
 - Στεροειδή+AZA±TNFi
 - Στεροειδή+ AZA+κυκλοσπορίνη ή IFNa-2b
 - Στεροειδή+κυκλοφωσφαμίδη ±AZA
 - Στεροειδή+MTX+Rx
- Υπο διερεύνηση
 - **IL-1 αναστολή**
 - **Αντι-IL-17**
 - **Αντι-IL12/23**
 - **Αντι-IL-6**
 - Δαψόνη

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο ρόλος της IL-1β

- Αυξημένη ενεργοποίηση του NLRP3 φλεγμονοσώματος στα PBMCs ασθενών και αυξημένη παραγωγή IL-1β
- Έκφραση σε δερματικές βλάβες ασθενών

Kim et al. J Inflamm (Lond). 2015;12:41

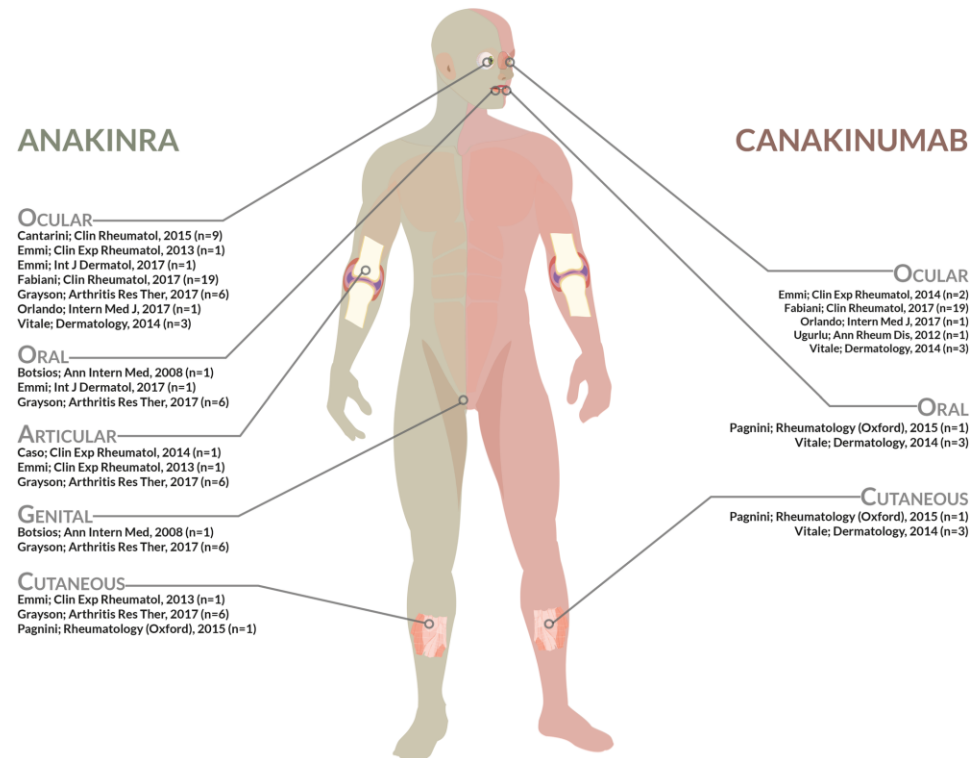
- Αποτελεσματικότητα αναστολής του μονοπατιού της IL-1β (anakinra, canakinumab, gevokizumab)

*Grayson et al. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):69
Fabiani et al. Clin Rheumatol. 2017;36(1):1917
Emmi et al. Clin Rheumatol. 2016;35(5):1281-6
Fabiani et al. Ocul. Immunol. Inflamm. 2018;1-7
Bettiol et al. Rheumatol Int. 2019;39(6):971-90*

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ-IL-1β ΑΝΑΣΤΟΛΗ

- ANA: 100 ή 200mg/ημέρα
- CAN: 150mg/6-8 εβδομάδες
- GEV: 60mg/4εβδομάδες
- Βλεννογονικές, οφθαλμικές, δερματικές και αρθρικές εκδηλώσεις
- Αγγειακές (n=17)
 - n=6/9 αποτελεσματικότητα



ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

FFPs?

- FFP: πλούσιο σε αντιθρομβίνη III (απαραίτητη για τη δράση της ηπαρίνης και των ΗΧΜΒ)
- Επιτυχής χορήγηση FFP σε περιπτώσεις αντοχής στην ηπαρίνη σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
- Αντικρουόμενα τα αποτελέσματα μελετών για τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet

Spiess et al. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2153-60

Ozoran et al. Scand J Rheumatol 1995;24(6):376-82

Demirer et al. European J Vasc Endovasc Surg. 2000;19(6):570-4

Mader et al. Journal Rheumatol. 1999;26(11):2404-8

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!