



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ



υβριδικό

2^ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Με φυσική παρουσία

**Διαδραστική συζήτηση
περιστατικών**

Ερέτρια
16-19
Ιουνίου 2022
Eretria
Hotel & Resort



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΩΝ

www.epemy.gr

ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ουδετεροπενία

Κωνσταντίνος Μελισσαρόπουλος
Ρευματολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ
ΓΝ Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων στην παρούσα ομιλία

Περιστατικό : αρχική εκτίμηση

- Άνδρας 61 ετών
- Ιστορικό **οροθετικής ΡΑ** υπό GCs
- Β-ετερόζυγη ΜΑ
- Εισαγωγή στην παθολογική κλινική:
 1. Εμμένουσα συμπτωματολογία λοίμωξης από το ανώτερο αναπνευστικό
 2. Βαριά ουδετεροπενία
- Αντιβιοτική αγωγή
- Χωρίς ενεργό αρθρική νόσο

	Εργαστηριακός έλεγχος
WBC (NEUT/LYM)	1860/μl (280 /1120)
HCT (Hb)	34.2% (11,1 g/dl)
PLTs	213000/μl
TKE - CRP	30 mm/h – 7.2 mg/dl
Ferritin	1076 μg/l
RF - anti CCP	311 iu/ml - 608 u/ml
ANA - C3/C4	Αρνητικά – 73 /27
Ιολογικός έλεγχος	Αρνητικός

Απεικονιστικός έλεγχος:

- **Ηπατοσπληνομεγαλία**
- Εμφυσηματικές αλλοιώσεις πνευμόνων
- Κύστεις νεφρών

Ιστορικό ρευματικής νόσου

Διάγνωση RA από 10ετίας σε άλλο τμήμα

- Μάλλον τυπική εικόνα στην έναρξη της νόσου
- Αρχική αγωγή με MTX για 2 έτη
- Συνέχιση αγωγής με *etanercept* ως μονοθεραπεία
- Διακοπή *etanercept* 2 έτη περίπου προ της εισαγωγής του για «ασφαλιστικούς λόγους»
- Το τελευταίο διάστημα προ νοσηλείας ήταν σε ύφεση υπό *Medrol* 4mg/d

Κατά τη νοσηλεία του:

1. Διπλή οροθετικότητα
2. Αύξηση δεικτών φλεγμονής
3. Υπερ-γ-σφαιριναιμία
4. Απουσία ενεργού αρθρίτιδας
5. Χρόνιες βλάβες σε αγκώνες
6. Απουσία σαφών εξωαρθρικών εκδηλώσεων (δέρμα, ΠΝΣ, οφθαλμοί, ορογονίτιδα)

Διαφορική διάγνωση

Ουδετεροπενία
Σπληνομεγαλία
Αρθρίτιδα

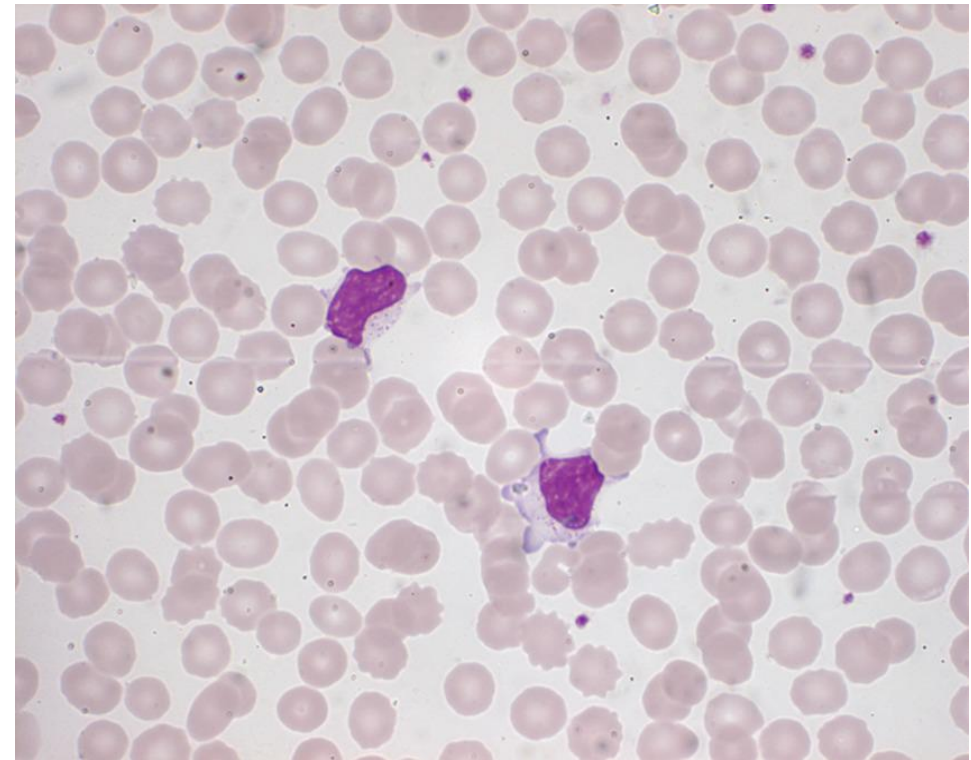
- Τοξικότητα από φάρμακα
- Ιογενείς λοιμώξεις (EBV, CMV, HIV, HCV, HBV)
- Ηπατική νόσος (κίρρωση)
- Άλλη ρευματική νόσος (CTD)
- Αιματολογικά νοσήματα
- Σύνδρομο *Felty*

Αιματολογική εκτίμηση

Επίχρισμα περιφ.αίματος:

Παρουσία LGLs (*large granular lymphocytes*)

Large granular lymphocytes



BMJ 2014;349:g5340

LGL λευχαιμία;

- ***Large granular lymphocyte* λευχαιμία**
- Σπάνιο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα
- 85% CD8+ T-cells (**T-LGLL**)

- Κυτταροπενίες (80% ουδετεροπενία)
- Λεμφοκυττάρωση
- Σπληνομεγαλία
- Συνύπαρξη αυτοάνοσων παθήσεων (PA)
- Αργή εξέλιξη

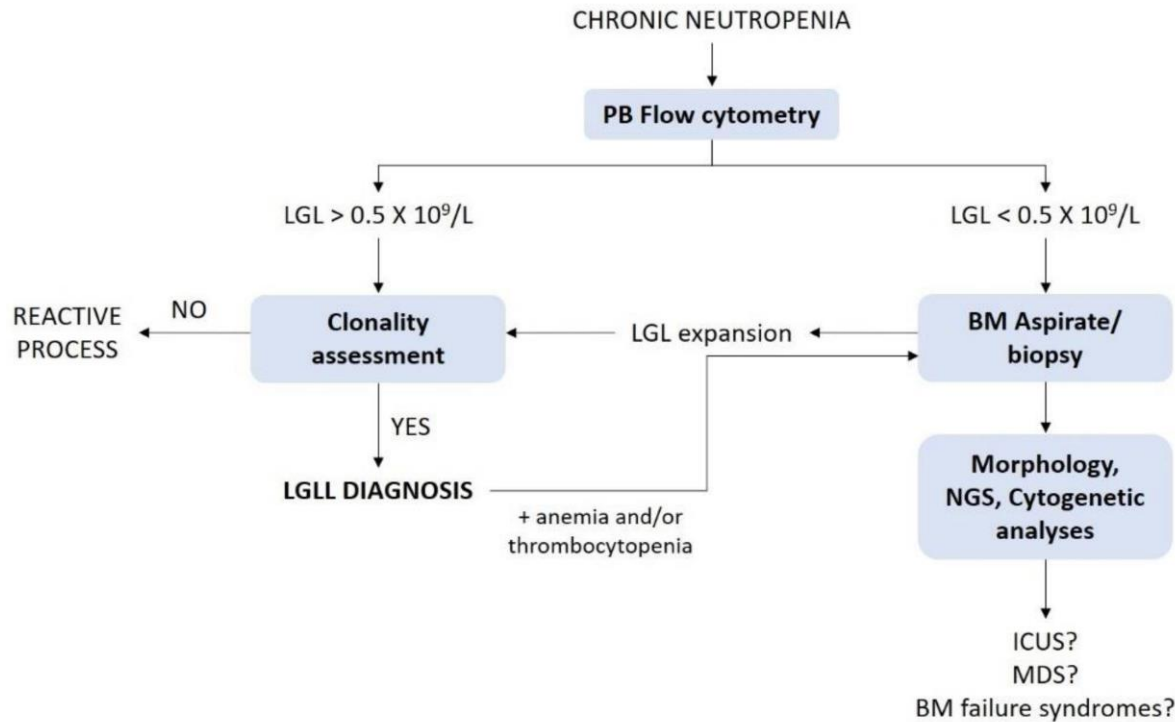
Εργαστηριακή Διάγνωση T-LGLL:

- LGL>500/μL στο περιφερικό αίμα
- Ανοσοφαινότυπος (CD3+CD8+CD57+)
- Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης κλωνικότητας (*TCR gene rearrangement testing*)
- Οστεομυελική βιοψία: σχετικά ήπιες λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, θετική ανοσοϊστοχημεία για CD8 και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες (*granzyme B, TIA-1*)

Θεραπευτική αντιμετώπιση (κυτταροπενίες):

- Μεθοτρεξάτη, Κυκλοφωσφαμίδη, Κυκλοσπορίνη

Αιματολογική εκτίμηση



ΟΜ βιοψία στον ασθενή μας:

Χωρίς στοιχεία διήθησης ή αιματολογικής κακοήθειας

Υπερκυτταρικός μυελός με υπερπλασία και των τριών κυτταρικών σειρών. Ήπια αύξηση αριθμού *T* λεμφοκυττάρων με φαινότυπο που **δεν τεκμηριώνει τη διάγνωση T-LGL λευχαιμίας** (*CD8+*, ↓ έκφραση *perforin/granzyme B*)

Κοκκιώδης σειρά μέτρια αυξημένη, εμφανίζει αριστερή στροφή με ωρίμανση, χωρίς αύξηση άωρων μορφών

Διάγνωση: Σύνδρομο *Felty*

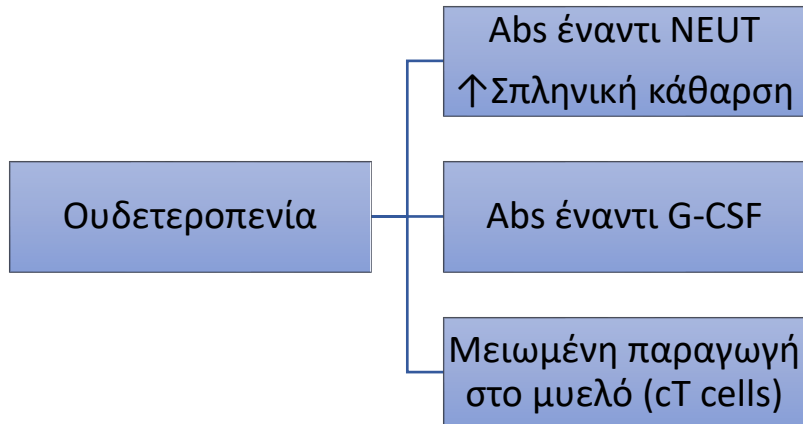
1. Οροθετική RA
2. Ουδετεροπενία
3. Σπληνομεγαλία



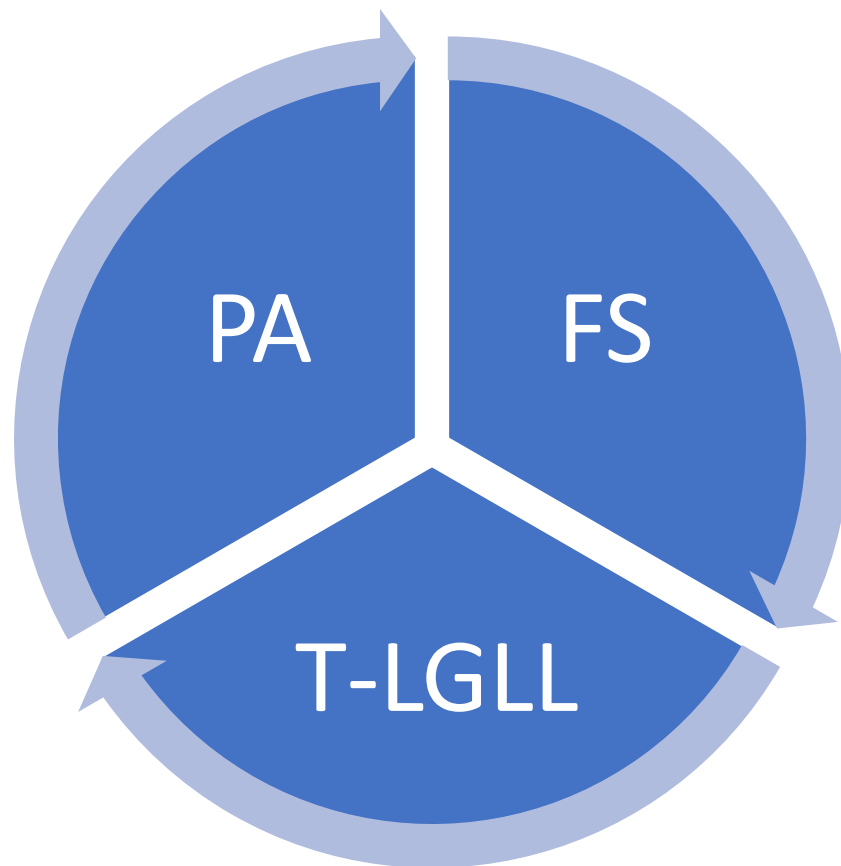
<https://www.hopkinsvasculitis.org>

Κλινική διάγνωση (εξ' αποκλεισμού)

- Σπάνια επιπλοκή οροθετικής RA (<1%)
- Συχνά μακροχρόνια αρθρική νόσος με εγκατεστημένες βλάβες
- Εξωαρθρικές επιπλοκές (ρευματοειδή οζίδια, αγγειΐτιδα, έλκη κάτω άκρων, ορογονίτιδα)
- Υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις λόγω ουδετεροπενίας



Υπάρχουν κοινά στοιχεία πέρα από την κλινική εικόνα;



Analysis of clonal CD8⁺ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis.

J E Fitzgerald, N S Ricalton, A C Meyer, S G West, H Kaplan, C Behrendt and B L Kotzin

J Immunol April 1, 1995, 154 (7) 3538-3547;

Κλωνικές CD8⁺ T cell εκπτώξεις παρατηρούνται στο αίμα ασθενών με ΡΑ, χωρίς γνωστή T-LGLL, συχνότερα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (45% vs. 25% αντίστοιχα)

Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor V β -specific monoclonal antibodies

S. J. BOWMAN, M. BHAVNANI*, G. C. GEDDES, V. CORRIGALL, A. W. BOYLSTON†,
G. S. PANAYI & J. S. LANCHBURY *Molecular Immunogenetics and Rheumatology Units, Division of Medicine, UMDS,
Guy's Hospital, London, *Royal Albert Edward Infirmary, Wigan, and †Molecular Medicine Unit, Department of Clinical
Medicine, St James's University Hospital, Leeds, UK*

30-40% ασθενών με FS (n=47) έχουν
έκπτυξη LGL στο περιφερικό αίμα
76% με στοιχεία κλωνικότητας

RESEARCH ARTICLE



Large granular lymphocytic leukemia – A retrospective study of 319 cases

Ning Dong^{1,2} | Franco Castillo Tokumori² | Leidy Isenalumhe^{1,2} |
Yumeng Zhang^{1,2} | Ankita Tandon² | Todd C. Knepper^{1,2} | Qianxing Mo^{1,2} |
Haipeng Shao^{1,2} | Ling Zhang^{1,2} | Lubomir Sokol^{1,2}

TABLE 2 Associated conditions

Associated conditions	Number (%) (N = 319)
Autoimmune diseases	83 (26.0)
Rheumatoid arthritis	38 (11.9)
Felty syndrome	13 (4.1)
Inflammatory bowel disease	5 (1.6)
Polymyalgia rheumatica	5 (1.6)
Other	33 (10.3)
Positive rheumatoid factor	41/106 (38.7)
Positive antinuclear antibodies	25/114 (21.9)

Έως και το 1/3 των ασθενών με LGLL έχουν PA (UpToDate2022)

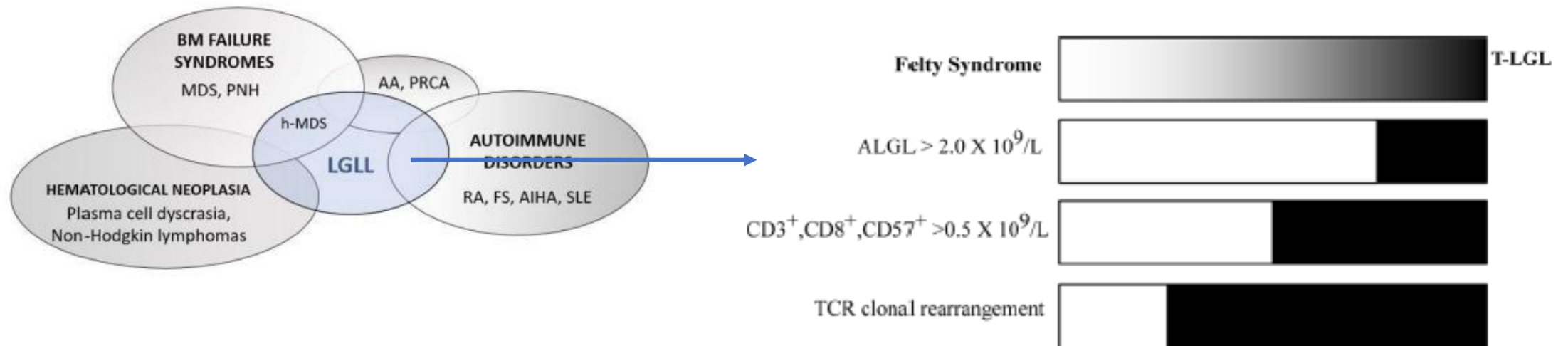
IMMUNOGENETIC SIMILARITIES BETWEEN PATIENTS WITH
FELTY'S SYNDROME AND THOSE WITH CLONAL EXPANSIONS
OF LARGE GRANULAR LYMPHOCYTES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

GORDON STARKEBAUM, THOMAS P. LOUGHRAN, JR., LAKSHMI K. GAUR,
PAUL DAVIS, AND BARBARA S. NEPOM

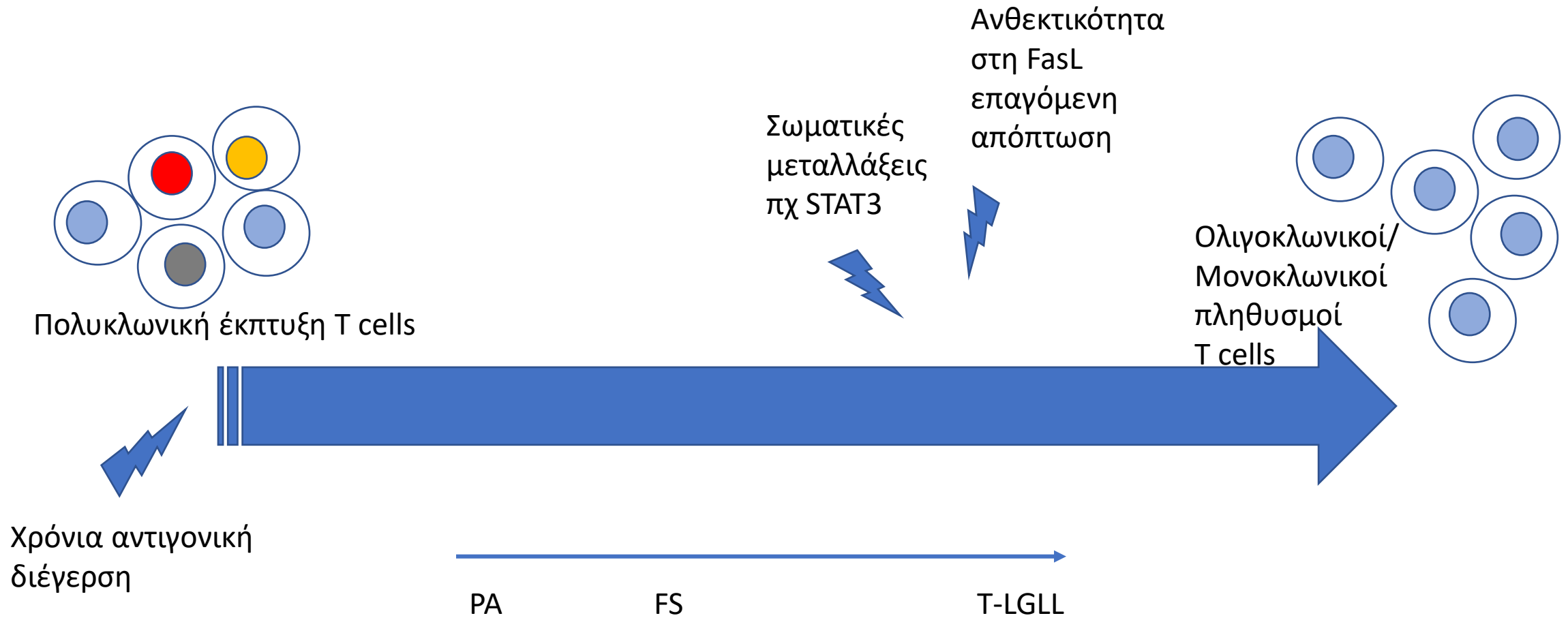
Υψηλός επιπολασμός HLA-DR4

- FS (n=22), 86% DR4+
- LGLL (n=22)
 1. PA σχετιζόμενη (n=10), 90% DR4+
 2. Λοιπά περιστατικά (n=12), 33% DR4+

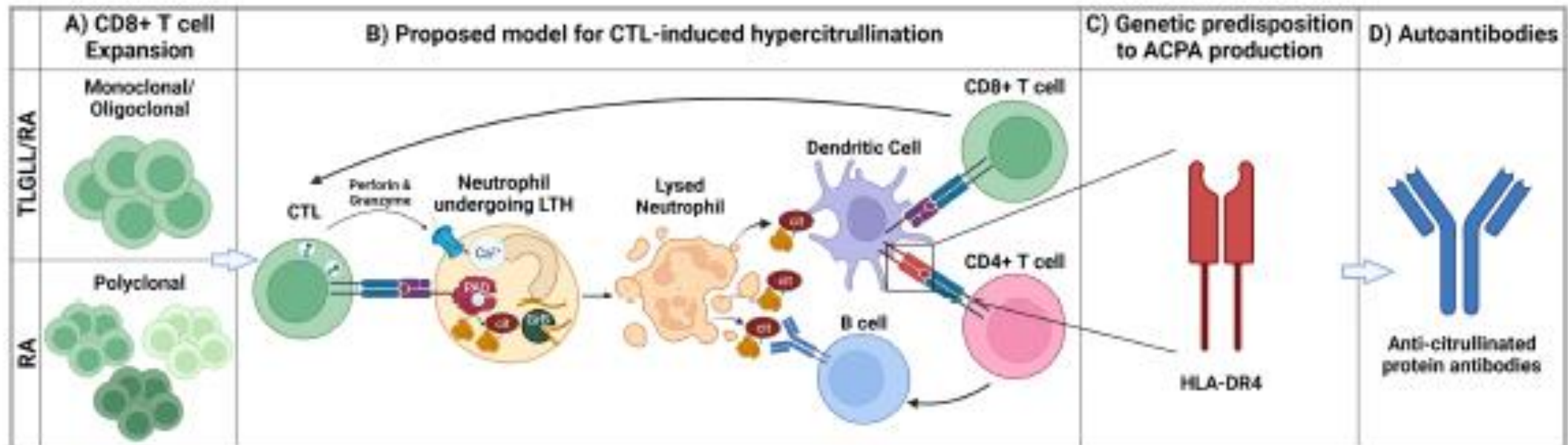
RA T-LGLL και FS: Δύο άκρα μίας παθολογικής οντότητας;



LGLL ως απότοκος της PA

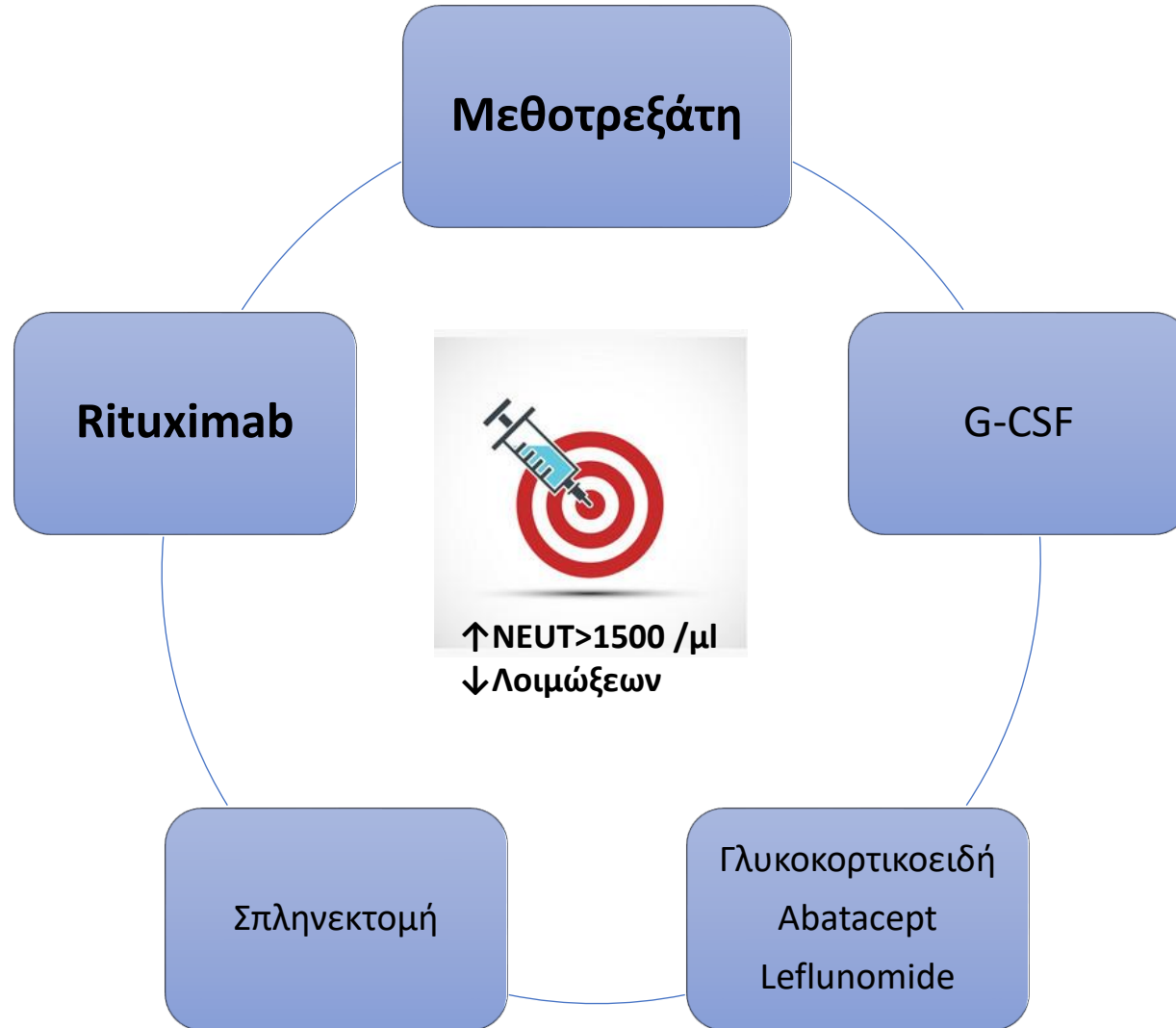


LGLL ως οδηγός της PA



Θεραπευτική αντιμετώπιση;

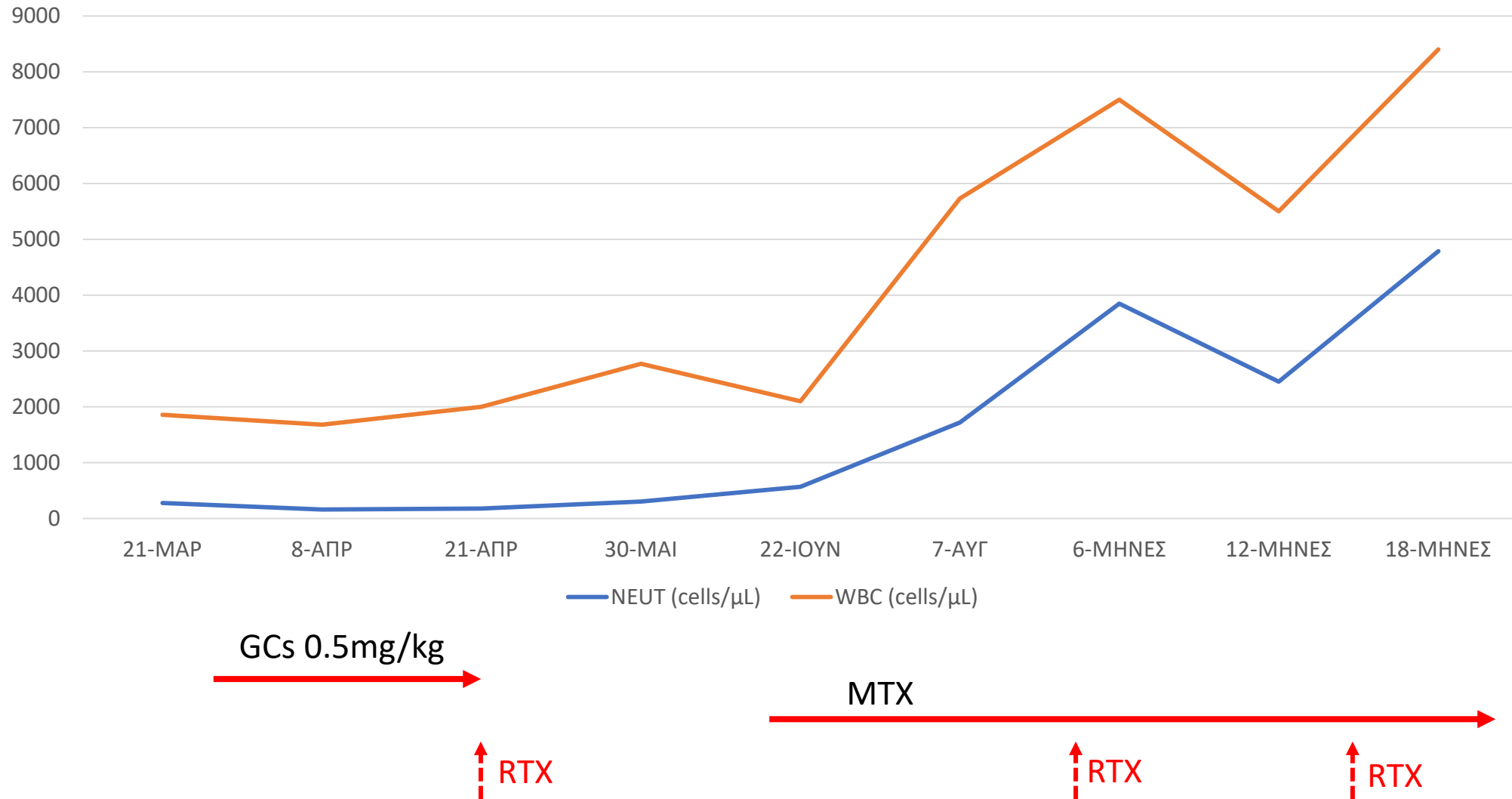
Θεραπευτική αντιμετώπιση συνδρόμου *Felty*



Αποφεύγονται:
Αντί-TNFα

JAK αναστολείς?
Tocilizumab?

Θεραπευτική αντιμετώπιση: Ο ασθενής μας



Συμπερασματικά

- Το σύνδρομο *Felty* αναφέρεται σε ασθενείς με ΡΑ, που εμφανίζουν ουδετεροπενία χωρίς άλλη προφανή αιτία και σπληνομεγαλία
- Σχετίζεται συχνότερα με οροθετική διαβρωτική νόσο με εξωαρθρικές εκδηλώσεις
- Η ουδετεροπενία του συνδρόμου *Felty* θεωρείται κυρίως αυτοάνοσης αρχής
- Στη ΔΔ του συνδρόμου *Felty* βρίσκεται η T-LGLL. Οι κλινικές εκδηλώσεις της T-LGLL σε έδαφος ΡΑ συχνά είναι πανομοιότυπες με του συνδρόμου *Felty* και μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελούν εκφάνσεις στο ίδιο παθοφυσιολογικό συνεχές
- Ο διαχωρισμός του συνδρόμου *Felty* από την T-LGLL βασίζεται στην ύπαρξη κλωνικού πληθυσμού Τ λεμφοκυττάρων στην T-LGLL
- Η θεραπεία στο σύνδρομο *Felty* στοχεύει στην αποτροπή λοιμώξεων μέσω της βελτίωσης του αριθμού των ουδετεροφίλων και σε ύφεση της ενεργότητας της ΡΑ
- Πρώτης γραμμής θεραπευτικοί παράγοντες στο σύνδρομο *Felty* είναι η μεθοτρεξάτη και ακολουθεί το *rituximab*

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

