

2ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Παρουσίαση Κλινικής περίπτωσης
Βασιλική Σύρμου Ειδικευόμενη Ρευματολογίας Τμήμα Ρευματολογίας και Κλινικής
Ανοσολογίας Π.Γ.Ν.Λάρισας

Σύγκριση Συμφερόντων

- Καμμία

Παρουσίαση περίπτωσης

- Γυναίκα 22 ετών
- 2002 Κεφαλαγία, επεισόδια απώλειας συνείδησης με 3 νοσηλείες σε Παθολογική ΠΓΝΛ οπότε ετέθη διάγνωση Επιληψίας
- Αρθραλγίες, φωτοευαισθησία, κεφαλαγία
- ANA +, anti-Ro+
- Διάγνωση ΣΕΛ (Παν. Παθ. ΠΓΝΛ) με προσβολή ΚΝΣ
- Μεθυλπρεδνιζολόνη, HCQ, οξυκαρβαμαζεπίνη

Παρουσίαση περίπτωσης

- 7/2005 μυϊκή αδυναμία, αρθραλγίες μεγάλων αρθρώσεων, επιληπτικές κρίσεις, οιδημα κάτω άκρων άμφω συμμετρικό
- Κεντρομελική αδυναμία 4-/5 άμφω
- Άνοδος CPK =2932 LDH=535 AST=181
- EMG=φλεγμονώδης μυοπάθεια
- ANA +Anti-Jo-1+
- Βιοψία μυός συμβατή με φλεγμονώδη μυοσίτιδα (χρόνιες λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις CD8+ με περιαγγειακή κατανομή τόσο στο ενδομυίο όσο και στο περιμυίο και τον γύρω λιπώδη ιστό)

Παρουσίαση περίπτωσης

- Από τη γενική ούρων διεπιστώθη ενεργό ίζημα με παρουσία +++ λευκώματος Ur=30 Cr=0,59 Alb=4,5 total Prot=7,4
- 24 hr Prot=1.512 mg
- Βιοψία νεφρού: μεσαγγειοϋπερλαστική ΣΝΦ κατηγορίας II
- Anti-ds DNA(-), C3 εφο, C4= 5,7(<40)
- Άμεση Coombs IgG(+)
- Όσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1,5 gr και 5 δόσεις γ-σφαιρίνης (σύνολο 100 gr)
- Έναρξη Αζαθειοπρίνης
- 2 επιπλέον 5 ημερα σχήματα IVIG (ανά μήνα)

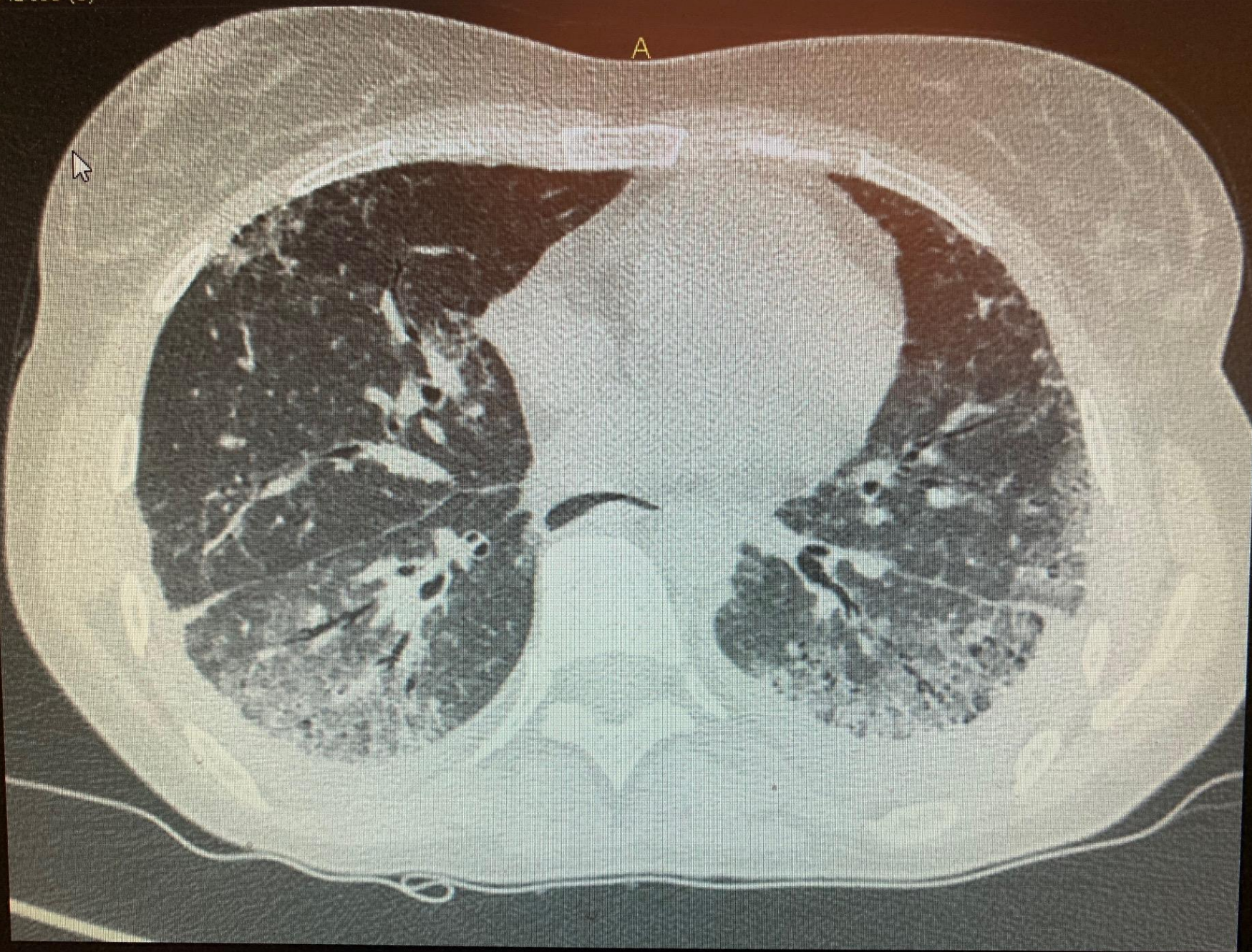
Παρουσίαση περίπτωσης

- 10/2006 νοσηλεία λόγω $\Theta=38^{\circ}\text{C}$ και $\text{CPK}=2500$ $\text{CRP}=9(<0,5)$
- αύξηση κορτικοστεροειδών και έναρξη μυκοφαινολικού οξέος(διακοπή AZA)
- 1/2008 λόγω επιθυμίας τεκνοποίησης, διεκόπη το μυκοφαινολικό οξύ και έγινε έναρξη AZA

Παρουσίαση περίπτωσης

- 9/2011 νοσηλεία λόγω δεκατικής πυρετικής κίνησης έως 37,8ο από 24 ωρου, με δυσπνοια προσπαθείας (από 3 μηνου εντονότερη)
- ABG's $\text{pH}=7,43$ $\text{PO}_2=77$ $\text{PCO}_2=40$ $\text{SpO}_2=96\%$
- $\text{WBC}=29.000(95\% \text{ Neut})$ $\text{CRP}=9(<0,5)$, $\text{CPK}=462$ $\text{LDH}=298$
- Αντιμετώπιση της λοίμωξης με αντιβιοτική αγωγή
- CT θώρακος στοιχεία πάχυνσης μεσολοβίδιων διαφραγματίων και διάμεσου ιστού στους κάτω λοβούς άμφω.
- $\text{FVC}=37\%$ $\text{FEV}_1=39\%$ $\text{FEV}_1/\text{FVC}=109\%$ $\text{DLCO}=68\%$
- ECHO LV φυσιολογικών διαστάσεων και πάχους τοιχωμάτων
- Χορήγηση IVIG (100gr)

A



Παρουσίαση περίπτωσης

- 2 μήνες μετά την αντιμετώπιση της λοίμωξης έλαβε 6 δόσεις κυκλοφωσφαμίδης λόγω της διάμεσης πνευμονοπάθειας (750 mg έκαστη)
- 2013 επιδείνωση δύσπνοιας και από ct θώρακος επιδείνωση των ευρημάτων της ίνωσης οπότε έγινε έναρξη μυκοφαινολικής μοφετίλης 2 gr/day
- 2017 νοσηλεία λόγω ανόδου CRK, ΔΠΚ, δύσπνοιας και ως έξαρση νόσου (ILD) ξεκίνησε Rituximab 1 gr D0 k D15 /6 μήνο
- 2021 έναρξη αντιινωτικού παράγοντα nintedanib
- FVC=53% FEV1=58% FEV1/FVC=114%

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Anti-bodies	ΣΕΛ ΚΝΣ (2002-3)	ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ+ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ (2005-6)	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ(2011)
ANA	1/1280 (speckled)	1/640 (speckled)	1/160 (speckled)
Anti-dsDNA	-	-	-
Anti-Ro/anti-La	+/-	+/+	+/+
Anti-ENA	+(79 <20)	+146(<20)	+>100
Anti-RNP/anti-SM	-(7<20)/-	-/-	-/-
Anti-Jo1	-/-	+146(<20)	+ >100
Anti-Scl70	-	-	-
Anti-ιστ/αντι-χρωμ	-/-	-/-	-/-
Anti-CI	-/-	-/-	-/-
Anti-B2GPI	-/-	-/-	-/-

Σύνοψη περιστατικού

- ΣΕΛ με προσβολή ΚΝΣ
λευκοεγκεφαλοπάθεια και
κρίσεις E
- ANA+ anti-Ro+, anti-La+,
Άμεση Coombs+
- Νεφρίτιδα σε βιοψία με
λευκωμα 1,5 gr
- Σύνδρομο Αντισυνθετάσης
- Μυοσίτιδα με μυική αδυναμία,
άνοδο ενζύμων
- Anti-Jo1+
- Βιοψία μυός και EMG συμβατά
με φλεγμονώδη μυοσίτιδα
- Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Ερωτήματα

Τι διάγνωση έχει η ασθενής ?

Τι θεραπεία θα πρέπει να πάρει?

Ποια είναι η πρόγνωση της ασθενούς?

Ποια η σημασία των αυτοαντισωμάτων για τον φαινότυπο και την εξέλιξη?

Σύνδρομο επικάλυψης

- 25% των ρευματικών ασθενών με συστηματικά ενοχλήματα δεν έχουν σαφή διάγνωση (Kelly et al 2017)
- Η πλειονότητα παραμένουν αδιάγνωστοι για τα πρώτα 5-10 χρόνια της παρακολούθησης (Doria et al 2005)
- Πολλοί ασθενείς κατά την αρχική εμφάνιση συνδυάζουν συστηματικές εκδηλώσεις από διαφορετικές νόσους
- Πολλοί εξελίσσουν την κλινική εικόνα τους στην πορεία του χρόνου εμφανίζοντας εκδηλώσεις από διαφορετικά νοσήματα

Σύνδρομο επικάλυψης

- 5 διακριτές νόσοι του συνδετικού ιστού :ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΔΜ, ΠΜ, σύνδρομο Sjogren (Mosca et al 2014)
- Όταν πληρούνται κριτήρια από 2 τουλάχιστον νόσους τότε χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο επικάλυψης (Ali et al 2020)
- Όταν δεν πληρούνται κριτήρια για καμία νόσο αλλά ο ασθενής παρουσιάζει κλινικά ή/κ ανοσολογικά χαρακτηριστικά από διαφορετικές νόσους χαρακτηρίζεται ως αδιαφοροποίητη νόσος του συνδετικού ιστού (UCTD)
- Ο όρος UCTD δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται πριν την πάροδο 3 ετών από την αρχική προσέλευση (Ali et al 2020)

ΣΕΛ κριτήρια

2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Arthritis Rheumatol.(2019)
71(9):1400-1412.

doi: 10.1002/art.40930

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously.			
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score§.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

Διαγνωστικά κριτήρια μυοσίτιδας

- EULAR/ACR 2017 criteria
- Classification as definite, probable and possible
- Sensitivity 93%, specificity 88%
- The International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland) (2017) Bottai M, et al. RMD Open 2017;3:e000507. doi:10.1136/rmdopen-2017-000507

Box 1 | The EULAR–ACR classification criteria for adult and juvenile IIMs and their major subgroups^{6,7}

Muscle biopsy available

- Probable idiopathic inflammatory myopathies (IIMs): aggregated score (probability $\geq 55\%$ and $< 90\%$) ≥ 6.7 and < 8.7
- Definite IIMs: aggregated score (probability $\geq 90\%$) ≥ 8.7

Muscle biopsy not available

- Probable IIMs: aggregated score (probability $\geq 55\%$ and $< 90\%$) ≥ 5.5 and < 7.5
- Definite IIMs: aggregated score ($\geq 90\%$ probability) ≥ 7

Variable	Score	
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 18 years and < 40 years	1.3	1.5
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 40 years	2.1	2.2
Muscle weakness		
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.5
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs, proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
Skin manifestations		
Heliotrope rash	3.1	3.2
Gottron papules	2.1	2.7
Gottron sign	3.3	3.7
Other clinical manifestations		
Dysphagia or oesophageal dysmotility	0.7	0.6
Laboratory measurements		
Anti-histidyl-transfer RNA synthetase (Jo1) autoantibody present	3.9	3.8
Elevated serum levels of one of the following enzymes ^a : creatine kinase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase	1.3	1.4
Muscle biopsy features — presence of		
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibres	–	1.7
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	–	1.2
Perifascicular atrophy	–	1.9
Rimmed vacuoles	–	3.1

Table adapted from Lundberg, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1955–1964 (2017) (REF. 6) and with permission from REF. 7, Wiley. ^aSerum levels above the upper limit of normal.

ΣΕΛ και φλεγμονώδης μυοσίτιδα

- Μυοσίτιδα αρχικά θεωρούνταν πιο σπάνια 3-8% σε ενήλικους με ΣΕΛ (Tsokos et al 1981) σε μεταγενέστερες μελέτες 4-16%(Liang et al 2017) και έως 31% σε παιδιατρικούς ασθενείς(Bitencourt et al 2020)
- Συνήθως προηγείται ο ΣΕΛ και η μυοσίτιδα έπεται κατά 1.54 έτη (16% προηγείται η μυοσίτιδα) (Tiniakou et al 2022)
- Πρέπει να διακρίνεται από τις μυαλγίες, την ινομυαλγία και τη μυοπάθεια από τα κορτικοστεροειδή ή την υδροξυχλωροκίνη
- Στοιχεία διαβρωτικής αρθρίτιδας(Dayal et al 2002) καθώς και ορογοντίδες (Tiniakou et al 2022)
- Πιο πιθανή η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής ίνωσης (x2, 8.6%) συγκριτικά με τον ΣΕΛ και συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση (Tiniakou et al 2022)
- Anti-Jo1 + 30% of SLE with myositis , όλοι με πνευμονική ίνωση και πνευμονική υπέρταση και βαρύτερη πρόγνωση (Dayal et al 2002)
- Πιο πιθανή η έκπτωση επιπέδου συνείδησης όμως χωρίς διαφορά στην πιθανότητα για κρίσεις και νευροπάθεια (Tiniakou et al 2022)
- Χωρίς διαφορά στη συχνότητα προσβολής του νεφρού και χωρίς διαφορά στην πρόγνωση της νεφρίτιδας του ΣΕΛ (Tiniakou et al 2022)

ΣΕΛ και φλεγμονώδης μυοσίτιδα

- Συχνότερα εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά εξανθήματα (47% ΣΕΛ, 31%ΔΜ), φωτοευαισθησία, αρθρίτιδα και ορογονίτιδα, στοματικά έλκη, αλωπεκία, αγγειιδικές βλάβες (αυξημένη ενεργότητα νόσου)
- 30% των ασθενών θρομβωτικά επεισόδια ή παθολογίες κύησης(Bitencourt et al 2020)
- Αυξημένη συχνότητα επικάλυψης όταν η νόσος εκδηλώνεται σε παιδική ηλικία ή στη μαύρη φυλή(Bitencourt et al 2020, Tiniakou et al 2022))
- Πιο συχνή η εκδήλωση λευκοπενίας/λεμφοπενίας και πιο συχνά θετικά anti-dsDNA(Liang et al 2017, Tiniakou et al 2022)
- Anti-Sm συσχέτιση υπό αμφισβήτηση (Cotton et al 2021, Tiniakou et al 2022)
- Πιο συχνή η εκδήλωση ΣΔΙΙ και ΑΥ
- Σύμφωνα με Foote et al (1987), Jakati et al (2015) Lim et al (1994) πιο συχνή η ΠΜ με βάσει τα ιστολογικά κριτήρια όμως σύμφωνα με Dayal et al (2002) Bitencourt et al (2020) and Tiniakou et al 2022 κυρίως ΔΜ με συχνά νεκρωτικές αλλοιώσεις (χειρότερη πρόγνωση) με συχνότερα anti-RNP.

Πνευμονική Συμμετοχή

SLE

- pleural disease (21%)
- lupus pneumonitis (3.6%)
- pulmonary thromboembolism (2.9%)
- primary pulmonary hypertension (2.4%)
- diffuse interstitial lung disease (2%)
- alveolar haemorrhage (0.8%),
- shrinking lung syndrome (0.8%)

RELESSER Study (2018) Arthritis Res Ther

MYOSITIS

- ILD (65%) leading cause of death
- 38% rapidly progressing
- older age at onset, decreased peripheral lymphocytes, skin involvement (periungual erythema, skin ulceration, and subcutaneous/mediastinal emphysema), presence of anti-MDA5 antibody, cancer
- + anti-MDA5 and lymphocytes <30% in BALF might also be associated with poor survival

Li et al (2020)Front. Med.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- Άγνωστος
- Ενδείξεις ενεργοποίησης της έκφρασης γονιδίων που ελέγχονται από ιντερφερόνες
- type I IFNs ενεργοποιούν τη συμμετοχή λεμφοκυττάρων, μακροφάγων, πλασματοκυττοειδών δένδριτικών κυττάρων

Turnier et al (2021) *Arthritis & Rheumatology* 73:6 pp 1062-1072 DOI 10.1002/art.41615

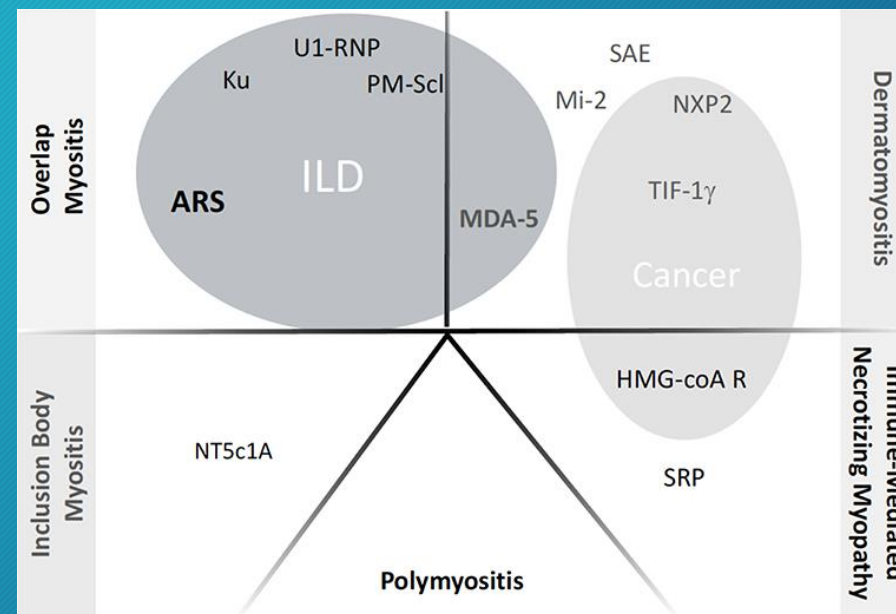
Αυτοαντισώματα στις φλεγμονώδεις μυοσίτιδες

Abs and phenotype

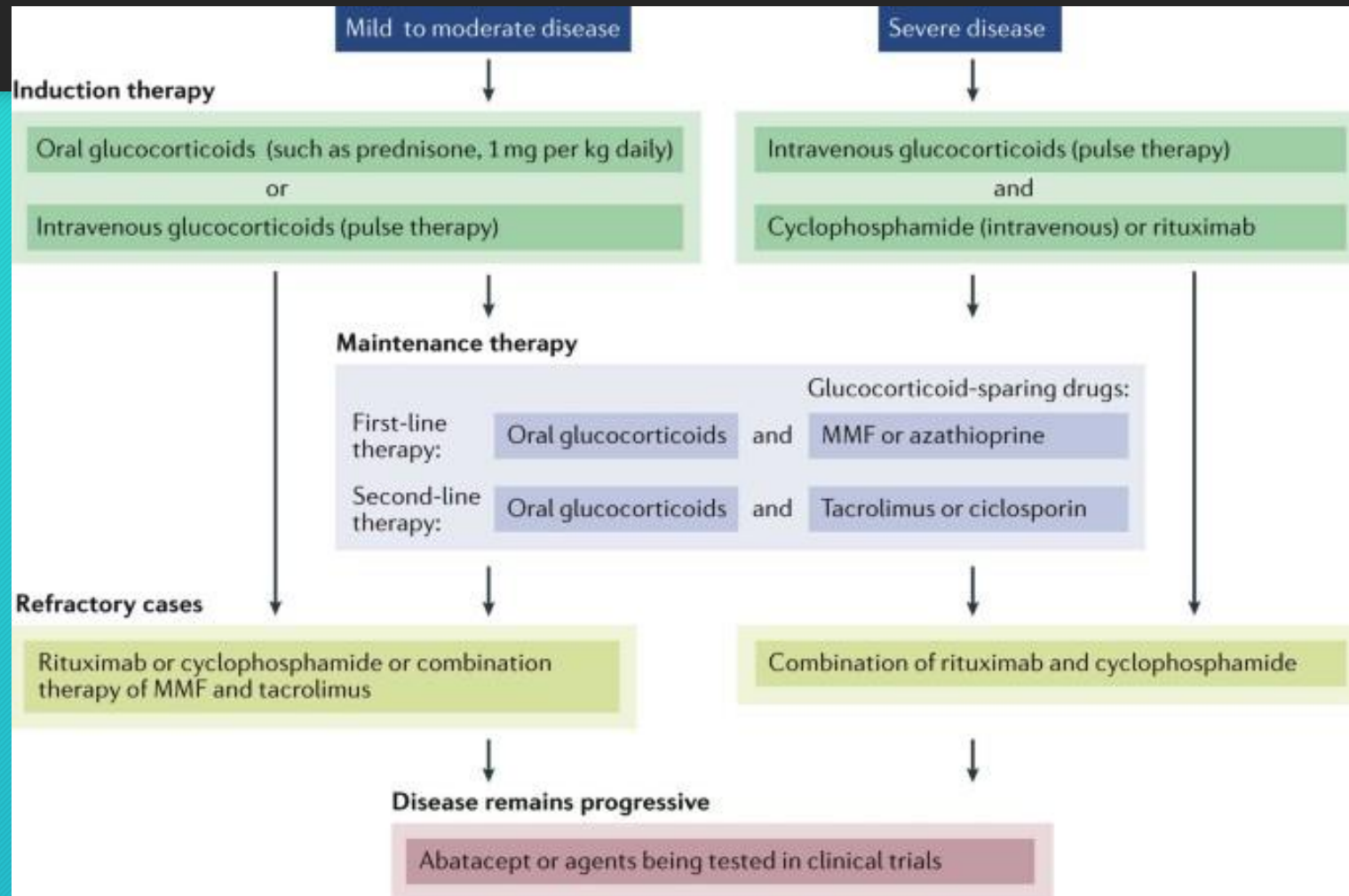
Diseases	Autoantibodies	Prevalence of the ILD	References
Myositis-specific autoantibodies			
Dermatomyositis	MDA-5	90%	(15–17)
Antisynthetase syndrome	All ARS	80%	(18, 19)
	Jo-1	70%	
	Non-Jo-1	85%	
Myositis-associated autoantibodies			
Overlap myositis	RNP	50%	(20)
	PM-Scl	25%	(21, 22)
	Ku	35%	(23)

ARS, anti-ARNt synthetase auto-antibodies; ILD, Interstitial Lung Disease.

MSA and MAA



Θεραπεία Μυοσίτιδας



Oddis C. and Aggarwal R. (2018) Treatment in Myositis Nature Reviews Rheumatology 14, pages 279-289
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.42>

Νεφρίτιδα ΣΕΛ- Θεραπεία

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

Antonis Fanouriakis ^{1,2} Myrto Kostopoulou,³ Kim Cheema,⁴ Hans-Joachim Anders,⁵ Martin Aringer ⁶ Ingeborg Bajema,⁷ John Boletis,⁸ Eleni Frangou,⁹ Frederic A Houssiau ¹⁰ Jane Hollis,¹¹ Adexandre Karras,¹² Francesca Marchiori,¹³ Stephen D Marks,¹⁴ Gabriella Moroni ¹⁵ Marta Mosca,¹⁶ Ioannis Parodis ¹⁷ Manuel Praga,¹⁸ Matthias Schneider,¹⁹ Josef S Smolen,²⁰ Vladimir Tesar,²¹ Maria Trachana,²² Ronald F van Vollenhoven ²³ Alexandre E Voskuyl,²⁴ Y K Onno Teng,²⁵ Bernadette van Leew,²⁶ George Bertias,²⁷ David Jayne,⁴ Dimitrios T Boumpas ^{1,28}

Fanouriakis A, *et al. Ann Rheum Dis* 2020;**79**:713–723.
doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924

ΜΙΚΤΗ ΝΟΣΟΣ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

- Πρώτη περιγραφή 1972 (Sharp et al 1972)
- anti-U1 ribonucleoprotein (RNP)
- Overlap syndrome που συνδυάζει χαρακτηριστικά ΣΕΛ, ΣΚΛ, ΙΦΜ
- Δεν παρουσιάζουν υπερπλαστική ΣΝΦ, επιληπτικές κρίσεις, ψύχωση (Bennett et al 1977, Kitridou et al 1986)
- Σχεδόν πάντα πρώιμη εμφάνιση Raynaud και ευρήματα στην τριχοειδοσκόπηση (Lamboa et al 2006)
- Πιο πιθανό να εκδηλώσουν πνευμονική υπέρταση από ότι στο ΣΕΛ ή ΣΚΛ(κύρια αιτία θανάτου) (Semin et al 2009)

Two algorithms for establishing a diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD)

Alarcon-Segovia's criteria	Kahn's criteria
A. Serological criteria	A. Serological criteria
Anti-RNP antibodies with a hemagglutination titer of $\geq 1:1600$	High titer anti-RNP corresponding to a speckled ANA of $\geq 1:1200$ titer
B. Clinical criteria	B. Clinical criteria
1. Swollen hands	1. Swollen fingers
2. Synovitis	2. Synovitis
3. Myositis*	3. Myositis
4. Raynaud's phenomenon	4. Raynaud phenomenon
5. Acrosclerosis	
MCTD is present if:	MCTD is present if:
Criterion A is accompanied by three or more clinical criteria - one of which must include synovitis or myositis.	Criterion A is accompanied by Raynaud phenomenon and two or more of the three remaining clinical criteria.

ANA: antinuclear antibody; MCTD: mixed connective tissue disease.

* Myalgia is commonly substituted for myositis.

Original figure modified for this publication. Bennett RM. Overlap Syndromes. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia 2009. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Ερωτήματα

Τι διάγνωση έχει η ασθενής ?

Τι θεραπεία θα πρέπει να πάρει?

Ποια είναι η πρόγνωση της ασθενούς?

Ποια η σημασία των αυτοαντισωμάτων για τον φαινότυπο και την εξέλιξη?

Take home messages

- Τα σύνδρομα επικάλυψης στα νοσήματα του συνδετικού ιστού υπάρχουν και για αυτό ο κλινικός θα πρέπει να παρατηρεί προσεκτικά τον ασθενή στην πορεία του χρόνου
- Η αρχική διάγνωση μπορεί να μεταβληθεί/συμπληρωθεί μετά από αρκετά χρόνια
- Θα πρέπει να θεραπεύουμε την εκδήλωση και όχι τη διάγνωση
- Η ανεύρεση ειδικών αυτό-αντισωμάτων μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να συσχετιστεί με την πρόγνωση αλλά και να υποδείξει το φαινότυπο
- Παραπομπή σε ρευματολόγο με την εκδήλωση ετερογενών χαρακτηριστικών ή αταξινόμητων συμπτωμάτων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

