

ΡΑ με εξωαρθρικές συστηματικές εκδηλώσεις ως πρώτο (?) σύμπτωμα της νόσου

Νικόλαος Μαρκέτος MD, MSc, PhD

Ρευματολόγος

Βόλος, 17-6-2023

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

- ▶ Τιμητικές αμοιβές ή συμμετοχή σε κλινικές μελέτες των Novartis, Abbvie, UCB, GSK, Pfizer, Aenorasis

1^ο περιστατικό

- ▶ ♀ γενν. 1960, πρώην εκπαιδευτικός, οροθετική ΡΑ
- ▶ Πρώην καπνίστρια 30 πακέτα/έτη
- ▶ 2007: εξάνθημα ψωριασιόμορφο – καλή ανταπόκριση σε MTX, κυκλοσπορίνη
- ▶ 2011: Certolizumab regol με καλή ανταπόκριση // ακροαστικά ήπιοι ρεγχάζοντες

- ▶ 2017: Αναφέρει πνευμονολογική παρακολούθηση επί σειρά ετών (!!!) για άσθμα
- ▶ 3-2018: Επιδείνωση αρθρίτιδας σε ΕΜΦ, ΠΧΚ, ΚΦΓ και παραγωγικός βήχας. Λαμβάνει αντιβίωση
- ▶ 4-2019: Περιστασιακά αντιβίωση για παραγωγικό βήχα
- ▶ CT θώρακος, σπιρομέτρηση, πνευμονολογική εκτίμηση

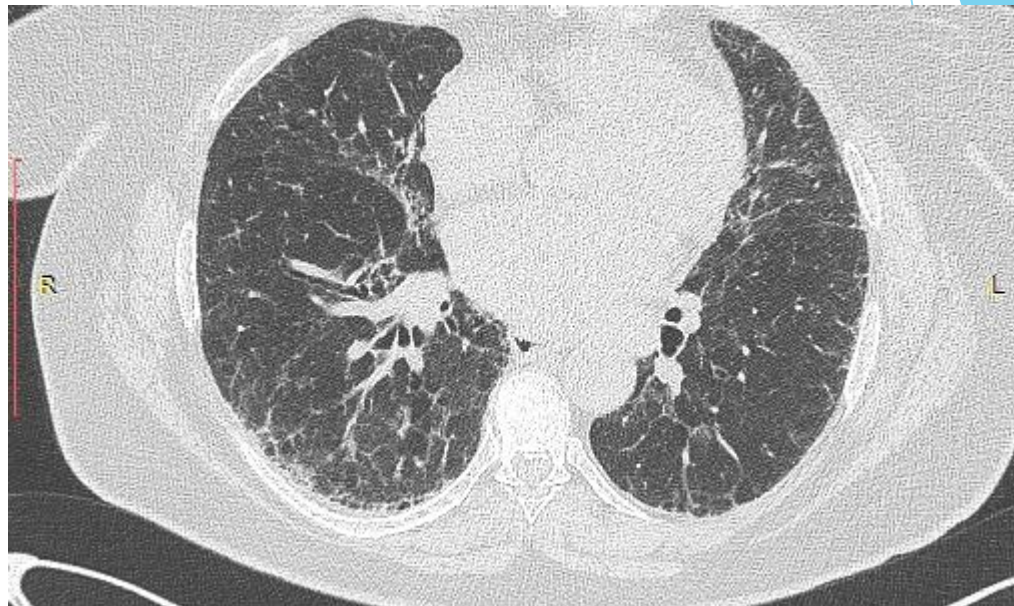
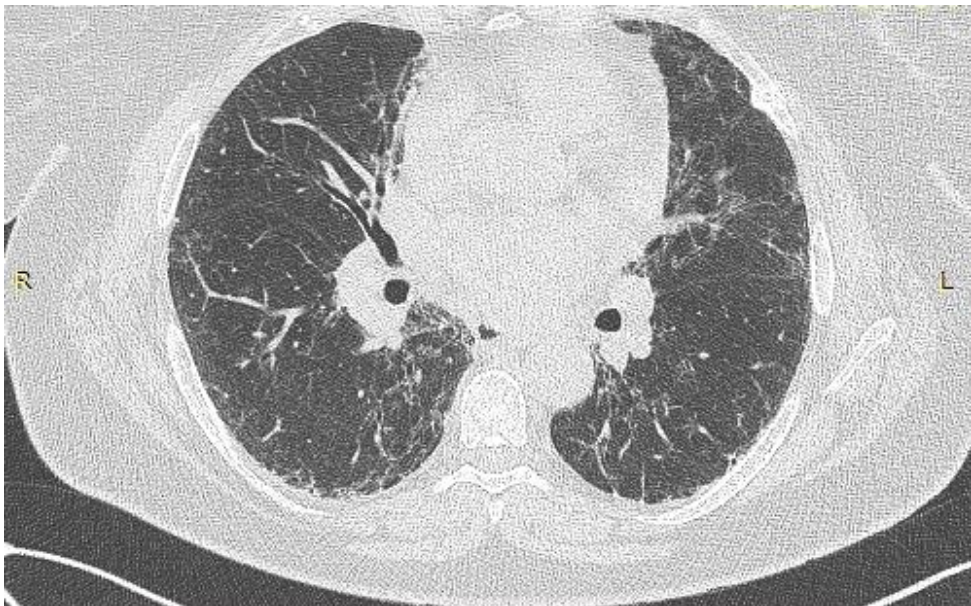
- ▶ Σπυρομέτρηση αναφέρεται φυσιολογική (όγκοι εφο, DLCO=88%)
- ▶ CT θώρακος 2019:

Παρατηρείται εικόνα περιοχών **θολής υάλου** περιορισμένης έκτασης στην περιφέρεια των άνω λοβών καθώς και κατά τόπους στους ραχιαίους χώρους των κάτω λοβών και τη γλωσσίδα ενώ μικρότερης έκτασης εικόνα θολής υάλου αναδεικνύεται παραμεσοθωρακικά πέριξ της αριστερής πύλης.

Αναδεικνύεται εικόνα συμβατή με **πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγματίων** στις περιφερικές ζώνες των άνω λοβών ιδίως αριστερά καθώς και στους κάτω λοβούς που αφορούν κυρίως στα κορυφαία τμήματα αυτών καθώς και στους ραχιαίους χώρους τους.

Συνοδό εύρημα αποτελεί η κατά τόπους ανάδειξη μόλις υποσημεινόμενων **βρογχιολιοεκτασιών** πιθανά εξ έλξεως τόσο στα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών όσο και στο μέσο λοβό, τη γλωσσίδα και τους ραχιαίους χώρους των κάτω λοβών. Τα ευρήματα εντάσσονται κυρίαρχα σε ανάπτυξη φλεγμονωδών αλλοιώσεων πιθανά επί εδάφους διάμεσης πνευμονοπάθειας καθώς αναγνωρίζεται **πιθανό UIP** πρότυπο.

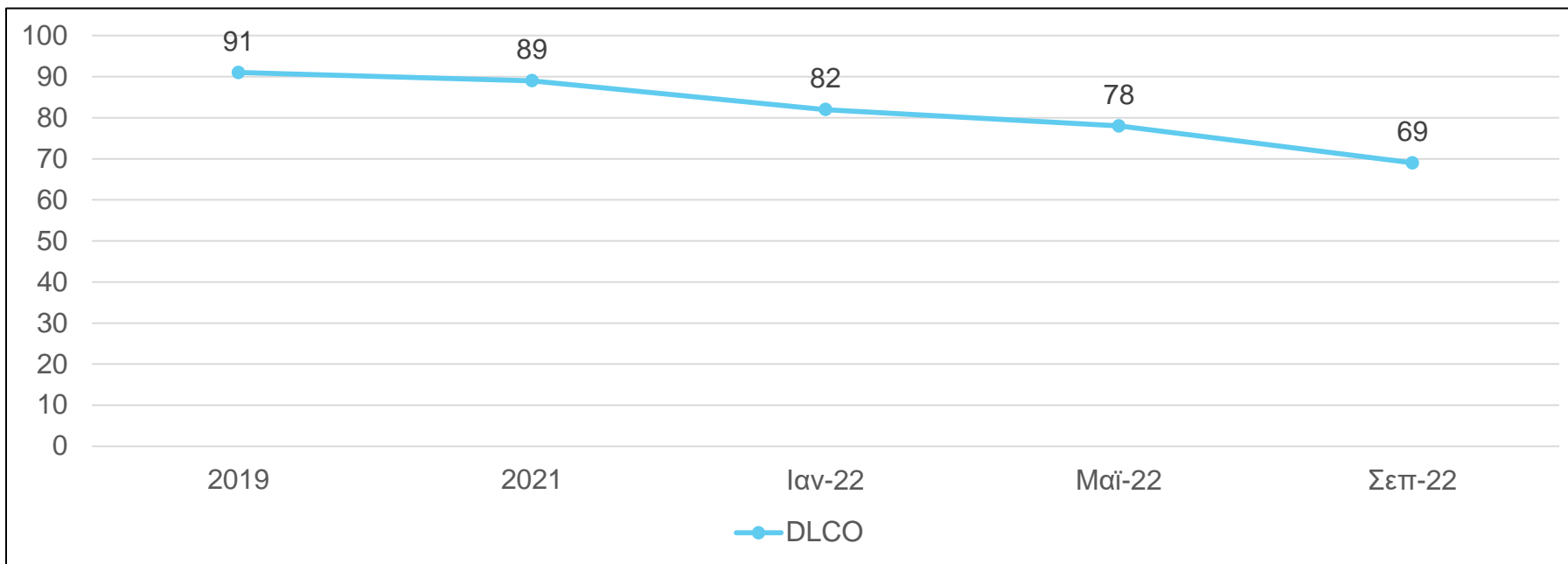
▶ 2020: Χωρίς αρθρίτιδα, νέα CT θώρακος



- ▶ COVID-19 λοίμωξη – έξαρση με αρθρίτιδα ΠΧΚ, ΕΜΦ.
- ▶ Sclero screen: ασθενώς θετικό RP155, οριακό Fibrillarin, Th/To
- ▶ Πρόταση για αλλαγή σε Abatacept / Tocilizumab – ασθενής σκεπτική
- ▶ ΤΚΕ, CRP σταδιακά επιδεινούμενη χωρίς συμμετοχή αρθρώσεων

- ▶ 6-2021: Κλινικά σταθερή τόσο σε πνεύμονες όσο και αρθρώσεις, δεν επιθυμεί αλλαγή φαρμάκου
- ▶ CT θώρακος & σπιρομέτρηση χωρίς επιδείνωση, σταθερά έως 2022...

- ▶ 5-2022: Σταθερή FEV1 (95 → 97) & FVC (88 → 95), σταδιακά μείωση DLCO (88 → 83). Έναρξη Abatacept.
- ▶ 9-2022: Νέα επιδείνωση αρθρίτιδας, αύξηση CRP, ΤΚΕ, επιδείνωση DLCO (69%): έναρξη Rituximab, αναμονή έναρξης Nintedanib.
- ▶ 2023: Σταθερή κλινικά, αναμένεται πνευμονολογική επανεκτίμηση.



	2019	2020	2021	2022	2022	2023
TKE	35	35	50	18	44	16
CRP	13.6	3.6	0.8	0.45	1.46	0.2

2^ο περιστατικό, Μ.Β.

- ▶ ♀ γενν. 1945, οικοκυρά, οροθετική ΡΑ
- ▶ Διάγνωση από πολλών ετών. Αλλοιώσεις δίκην λαιμού κύκνου, ωλένια απόκλιση.
- ▶ 2-2017: στην πρώτη επίσκεψη leflunomide 20mg/d, Methylprednisolone 2mg/d – αρνητική για περαιτέρω εξωαρθρικό έλεγχο
- ▶ 6-2017: Δυσκαμψία αυχένα, ώμος, γόνατο, ΠΧΚ - αλλαγή MTX 15mg/w, Medrol
- ▶ 8-2017: Τρανσαμινασαιμία, μείωση MTX 10mg/w
- ▶ ...
- ▶ ...
- ▶ ...

- 2-2018: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου – απόφραξη αριστερής στεφανιαίας, στένωση 60 % & stent. Αιμοδυναμική αστάθεια, διασωλήνωση!
- 2-2018: HRCT με υποδόρια οζίδια, ελάχιστη επίταση διαμέσου δικτύου, περικαρδιακή συλλογή. Συνεχίζει χαμηλή δόση MTX 10mg/w, Methylprednisolone 4mg/d.
- 10-2018: επιδείνωση αρθρίτιδων – σε αύξηση MTX 12,5 mg/w τρανσαμινασαιμία
- 4-2019: αρθρίτιδα, επαναφορά leflunomide 20mg/d – αρνητική για βιολογικό
- 12-2019: HRCT με συρρέοντα οζίδια κάτω λοβών με κεντρική κοιλότητα (max 20x9mm), TLCO SB=64 – Έναρξη Abatacept
- Ανταπόκριση σε αύξηση κορτιζόνης έως 4mg/d αλλά υψηλά TKE (40-61), CRP (x2)
- 7-2021: Λόγω διαρκούς διακύμανσης δεικτών φλεγμονής, αρθρίτιδας με αναγκαιότητα κορτικοθεραπείας – αλλαγή σε Tocilizumab
- 1-2022: Νέα επιδείνωση: πόνος, δυσκαμψία, αρθρίτιδα = Upadacitinib
- Έκτοτε ασυμπτωματική

3^ο περιστατικό, Κ.Κ.

- ▶ ♀ γενν. 1939, οικοκυρά
- ▶ 2016 εξέταση από ρευματολόγο = χωρίς θεραπεία
- ▶ 6-2021: δυσκαμψία από 2011, δυσχέρεια βάδισης, εντυπούμενο οίδημα κάτω άκρων, σκληροδακτυλία, ξηρός βήχας – moxifloxacin από πνευμονολόγο χωρίς αποτέλεσμα
- ❑ ΤΚΕ=71, CRP=13,07(<0,5), p-NT-pro BNP=1034, Ra-test=474
- ❑ Ακτινογραφία άκρων χειρών: ΟΑ αλλοιώσεις, **στένωση διαστήματος σκαφοειδούς –μείζονος-ελάσσονος πολυγώνου AP.**
- ❑ HRCT θώρακος: ILD, αβεστοποιός παχυπλευρίτις, αλλοίωση ΔΕ κάτω λοβού // DLCO: 62%
- ❑ **ΔΔ: PA? SSc overlap?**
- ✓ **Methylprednisolone // Sclero screen //προετοιμασία βιολογικού**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: 01.07.2021

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ

Εξεταζόμενο υλικό : Ορός αίματος

Μέθοδος: Χρήση του αντιδραστηρίου Systemic sclerosis (Nucleoli) profile EUROLINE

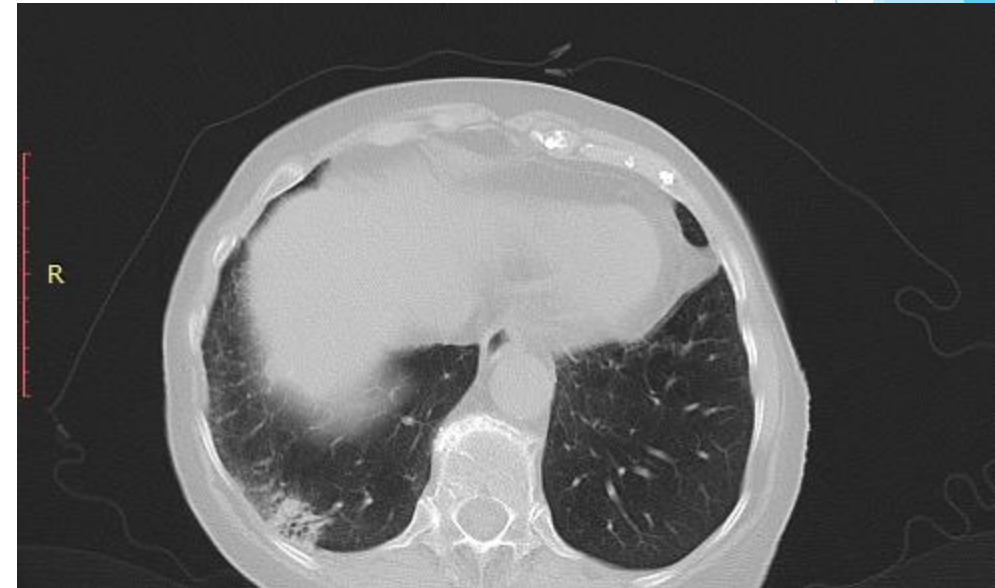
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΗΜΑΤΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
Scl-70	1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
CENP A	0	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
CENP B	0	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
RP11	2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
RP155	1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Fibrillarin	3	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
NOR90	2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Tb/To	4	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Pm/Scl-100	1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Pm/Scl-75	4	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Ku	2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
PDGFR	1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Ro52	2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ

ΕΝΤΑΣΗ ΣΗΜΑΤΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
0-5: 0	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
6-10: (+)	ΟΡΙΑΚΗ ΤΙΜΗ
11-25: +	ΑΣΘΕΝΩΣ ΘΕΤΙΚΟ
≥26: ++, +++	ΘΕΤΙΚΟ

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων γίνεται βάσει των οδηγιών χρήσης
από την εταιρεία-προμηθευτή EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostica AG

*Συνιστάται κλινική συνεκτίμηση

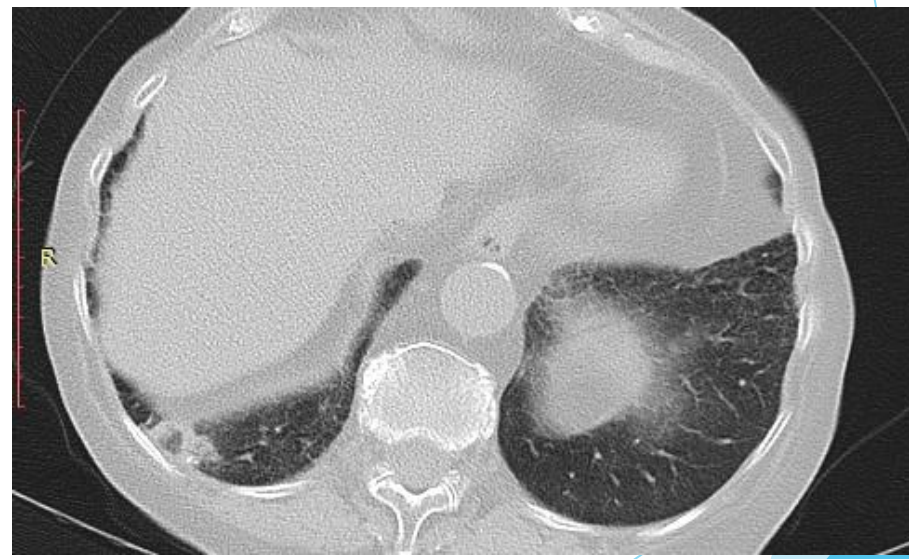
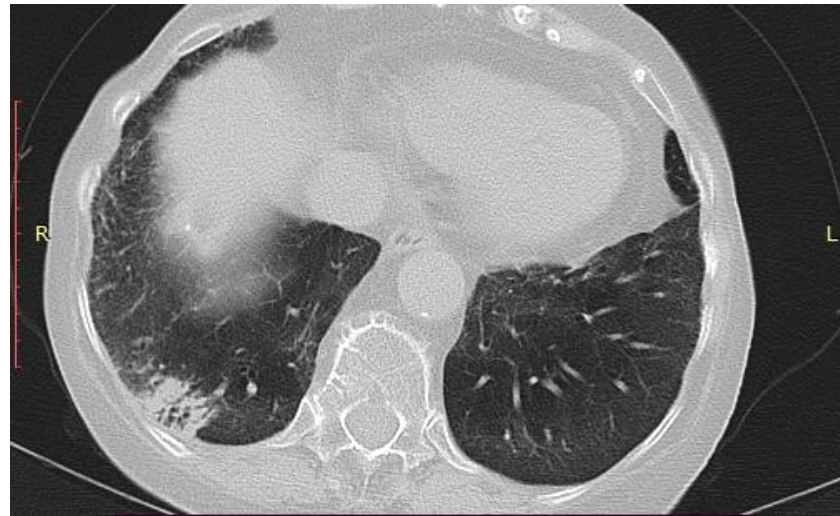
6/2021



- ▶ 2021-7-5 – ΝΟΣΗΛΕΙΑ : Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, λαμβάνει 1,5 lt O₂ ρινικά. Ακροαστικά ήχοι δίκην περιχειρίδος άμφω. Πλευριτικές συλλογές άμφω.
- ▶ WBC 14200, Poly τύπος. Hb 11.1, Hct 33.9. PLT 425 000
- ▶ pNT-pro BNP=1551 (<450)
- ▶ CRP = 63 (<5)
- ▶ D-dimers 1.81 (<0.5)
- ▶ Solu-Medrol 1g x 3 i.v., κατόπιν p.os

- ▶ 8/2021: Είχε ταχεία βελτίωση με κορτιζόνη. Methotrexate s.c. 15mg/w με επιτυχή μείωση κορτιζόνης. Βρογχοσκόπηση = **αδενοκαρκίνωμα!**
- ❑ **Λόγω ηλικίας και γενικής κατάστασης μετά προηγηθείσα νοσηλεία συνιστάται από θωρακοχειρουργούς η αποφυγή επέμβασης.**

9/2021



9/2021

- ▶ Τρανσαμινασαιμία από Methotrexate – αλλαγή σε Leflunomide 10mg/d χωρίς επιπλοκές
- ▶ PET CT με μόνο την υπερμεταβολική εστία στο κάτω πνευμονικό πεδίο, 22 x 20mm. Με την αποφασιστικότητα της κόρης της ασθενούς διενεργείται χειρουργική αφαίρεση 11/2021
- ▶ 2/2022: Ύφεση αρθρίτιδας, χωρίς αναπνευστικά προβλήματα, χωρίς κορτιζόνη, μονοθεραπεία Leflunomide
- ▶ 7/2022: Ασυμπτωματική, έχει σταματήσει Leflunomide.

4^ο περιστατικό, Γ.Ε.

- ▶ ♀ γενν. 1972 καπνίστρια
- ▶ 2021: Αιφνίδια αρθρίτιδα ΑΡ ΠΧΚ, MCPs, PIPs, δυσκινησία – μεταναστευτικού χαρακτήρα άλγος - βελτίωση με Ibuprofen
- ▶ Χωρίς άλλα συστηματικά συμπτώματα εκτός ξηρού βήχα
- ▶ Ιστορικό: 2012 νεφρωσικό (ΣΝ από Βx νεφρού), τότε νοσηλεία Λαϊκό με κορτιζόνη
- ▶ Εργαστηριακά: ↑↑↑ΤΚΕ, CRP, **anti-CCP=555**, **Rf= 22**, 2gr λεύκωμα ούρων 24ώρου, **ANA 1/160 φθορισμός στικτός πυρηνιδίου**, λοιπός ανοσολογικός κ.φ.
- ▶ Απεικονιστικά: Ακτινογραφία θώρακος 2019 κ.φ.

- ▶ Έναρξη Hydroxychloroquine, Methylprednisolone 4mg/d έν αναμονή λοιπών αποτελεσμάτων

CT θώρακος 2021

- ▶ Μόλις υποσημεινόμενα διάσπαρτα κεντρολοβιδιακά οζίδια θαμβής υάλου σε αμφοτέρους τους πνεύμονες
- ▶ Πάχυνση μεσολοβιδίων
- ▶ Οζόμορφη αλλοίωση 6 mm
- ▶ Λεμφαδένες έως 1 cm
- ▶ Μόλις υποσημεινόμενη περικαρδιακή συλλογή

Λοιπός ανοσολογικός

- ▶ Anti-CCP: +++
- ▶ Scl 70 ασθενώς θετικό
- ▶ Λοιπός έλεγχος αρνητικός
- ▶ **RA με πνευμονική προσβολή**
- ▶ Έναρξη Tocilizumab πλέον Plaquenil, Methylprednisolone 16mg λόγω επιδείνωσης λευκωματουρίας

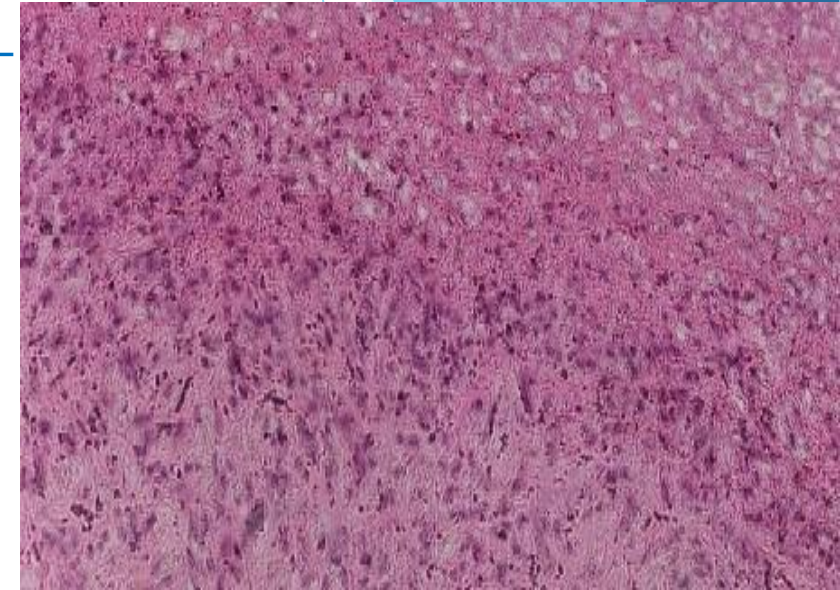
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- ▶ 2023: Κλινικοεργαστηριακή ύφεση / αραίωση Tocilizumab/10d, μείωση Methylprednisolone.
- ▶ Ωστόσο...
- ▶ Σε νέα CT θώρακος παρουσιάζει εικόνα μελικηρύθρας.
- ▶ Έναρξη Nintedanib

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις RA

- ▶ 17,8 - 40,9% των ασθενών
- ▶ Ρευματικά οζίδια (30%): υποδόρια – κοιλιακό τοίχωμα – καρδιά – λάρυγγα – υπεζωκότα/πνεύμονες – σπλήνα – περιτόναιο – οφθαλμό – ρίνα – ώτα - αχιλλεύς
- ▶ Οφθαλμοί: επισκληρίτιδα – σκληρίτιδα
- ▶ Καρδιά: χρόνια περικαρδίτις – ισχαιμική καρδιοπάθεια
- ▶ Πνεύμονες: πλευρίτιδα – υποπλευρικά/ενδοπαραεγχυματικά οζίδια – καρκίνος πνεύμονα σε συνάρτηση με πνευμονικό οζίο
- ▶ Σύνδρομο Felty: αρθρίτιδα – λευκοπενία – σπληνομεγαλία
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια
- ▶ Νευρολογική προσβολή: οζία ΚΝΣ – αγγειίτις ΚΝΣ – αυχενική μυελοπάθεια λόγω υπεξαρθρήματος A1,A2 – νευροπάθεια λόγω αγγειίτιδας

Turesson et al 1999: Rheumatology Oxford



Προσαρμοσμένο από StatPearls 2023

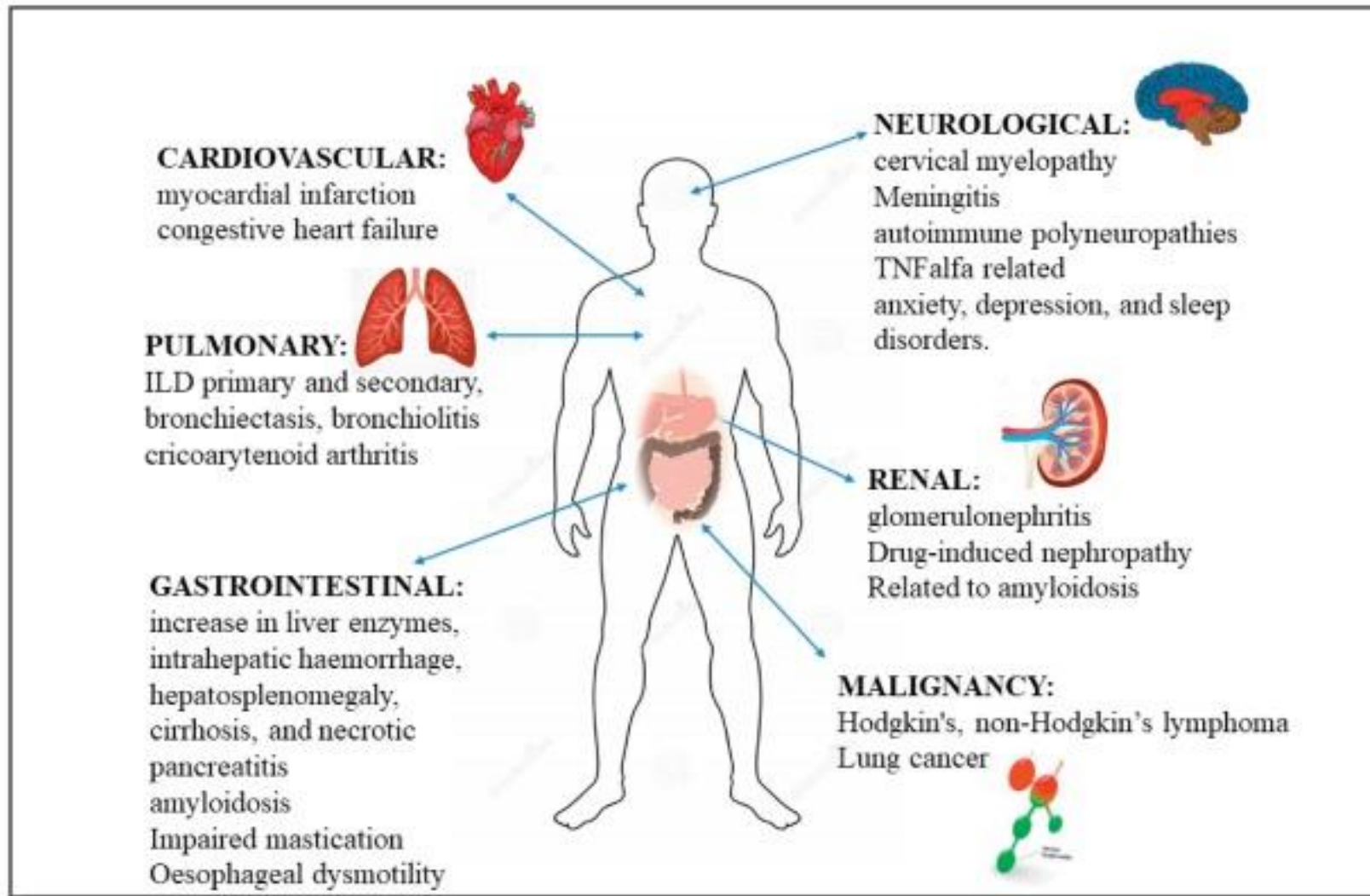
Hurd 1979: Sem in Arthr & Rheum

Conforti et al 2009: Autoimmunity reviews

Είδος εξωαρθρικών εκδηλώσεων RA (2)

- ▶ Μυική συμμετοχή: αγγειίτις – αδυναμία
- ▶ Δέρμα: Αγγειίτις – υποδόρια οζία – Raynaud's phenomenon
- ▶ Οστά: οστεοπενία – σπάνια πλευρικές διαβρώσεις
- ▶ Αιματολογικές διαταραχές: Αναιμία, συσχέτιση με ενεργότητα νόσου και ΤΚΕ
- ▶ ΓΕΣ & ήπαρ: σπάνια πρόβλημα
- ▶ Αμυλοείδωση: εξαιρετικά σπάνιο
- ▶ Λαρυγγική προσβολή: κρικοαρυταινοειδής διάρθρωση – πόνος, δυσκαταποσία, βράγχος φωνής, δύσπνοια

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ανά συστήματα



Επίδραση εξωαρθρικής ΡΑ στην επιβίωση

Πολυπαραγοντική
ανάλυση:
Ανεξάρτητος
προγνωστικός
παράγοντας
θνητότητας μετά
στάθμιση για ηλικία,
φύλο και
συννοσηρότητες.
Mortality risk ratio =
4.2 CI (2.9-6.3)

Turesson C, et al J Rheumatol 2002

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- Άρρεν φύλο
- Κάπνισμα
- Ρευματοειδής παράγοντας σε υψηλούς τίτλους
- ANA
- HLA-DR4

Turesson C, et al Sc J Rheumatol 2004

Αιτίες θανάτου ΡΑ:

- 1^η καρδιαγγειακά
- 2^η αναπνευστικό

Figus et al Autoimmunity reviews 2021

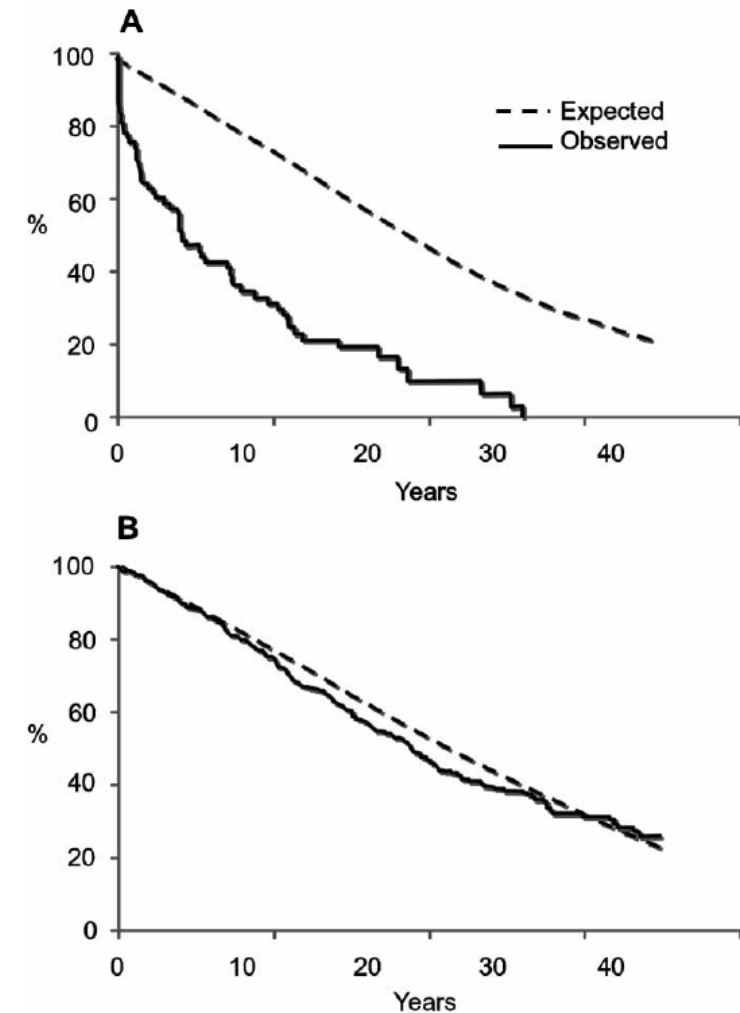


Figure 2. (A) Survival in patients with severe ExRA manifestations compared to the expected (based on data from the general population). Based on data from Turesson et al 2002 (25). (B) Survival in patients with RA, but no ExRA manifestations, compared to the expected (based on data from the general population). Based on data from Turesson et al 2002 (25).

Ρευματοειδής με στοιχεία σκληροδέρματος: RA/SSc overlap?

- ▶ Ασθενείς με ρευματοειδή και προσβολή πνεύμονα
- ▶ Όλοι Rf(+), anti-CCP(+) // 50 % ♂, βαρείς καπνιστές, ANA (+)
- ▶ Χωρίς διαφορές στα εξωπνευμονικά χαρακτηριστικά
- ▶ SSc-specific abs in high titers: [OR 95% CI: 10.9 (1.2–94.5)] ILD risk
- ▶ RP155, Th/To, fibrillarin and NOR90 αποκλειστικά σε RA-ILD, στο 50%
- ▶ Pm-Scl 100 αποκλειστικά σε non-ILD RA

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ▶ Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2023
- ▶ Δεν περιλαμβάνεται στον υπολογισμό ενεργότητας της νόσου (DAS-28, CDAI, κλπ)
- ▶ Εξατομικευμένη θεραπεία, βασισμένη σε σειρές περιστατικών Flaherty et al, NEJM 2019
- ▶ Abatacept, Riximab: πρώτης γραμμής bDMARDs σε ILD (NICE) Holroyd et al, Rheumatology 2019 (NICE accredited)
- ▶ Κυκλοσφαμίδη, μυκοφαινολικό μοφετίλ για RA-ILD: αποτελεσματικά, αλλά χωρίς προοπτικές μελέτες Kadura et al, European Resp Review 2021
- ▶ Nintedanib (OFEV[®]) για πνευμονική προσβολή Matteson et al, ARD 2022
- ▶ Μεθοτρεξάτη λιγότερο βλαβερή από ότι πιστευόταν Juge et al, Eur Respir J 2021
- ▶ Pirfenidone???

Solomon et al, Lancet Resp Med 2022

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ▶ Εξωαρθρικές εκδηλώσεις: συχνές σε PA, κατά την έναρξη ή/και στην πορεία
- ▶ Χειρότερη πρόγνωση
- ▶ Χωρίς κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης
- ▶ Νεότερα δεδομένα συσχέτισης με αντισώματα, όπως σκληροδέρματος σε πνευμονική προσβολή
- ▶ Αντιπινωτικά για πνευμονική προσβολή
- ▶ Ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας για καλύτερη έκβαση



travelphoto.gr

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!