

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

ΣΠΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ
Ειδικευόμενη ΓΝΑ ΚΑΤ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Άνδρας , 65 ετών

Νοσηλευόμενος από 3ημέρου στη Νευρολογική Κλινική προς διερεύνηση εμμένουσας, συσφικτικής μετωπιαίας κεφαλαλγίας, επιδεινούμενης τις απογευματινές ώρες από 2ετίας

Κάπνισμα (+)

Κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης (-)

Αρτηριακή Υπέρταση

Σακχαρώδης Διαβήτης

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Κατ οίκον φαρμακευτική αγωγή:

ιρβερσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (300+12,5)mg S:1x1

σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη (50+850)mg S:1x2

φαινοφιβράτη 145mg S:1x1

αμλοδιπίνη 5mg S:1x1 (εάν ΣΑΠ>140mmHg)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- $\Theta=36,5^{\circ}\text{C}$, $\text{SpO}_2=96\%$, $\text{HR}=70/\text{λεπτό}$, $\text{ΑΠ}=160/100\text{mmHg}$
- Κλινική εξέταση κατά συστήματα → χωρίς ευρήματα πλην αναφερόμενης ρινικής συμφόρησης και ιστορικού υποτροπιάζουσών ιγμοριτίδων
- *A.N.E.*: κρανιακά νεύρα κατά φύση, αισθητικότητα-κινητικότητα άνω και κάτω άκρων κατά φύση, αντανακλαστικά εκλύονται φυσιολογικά – ομότιμα άμφω
- *Μυϊκή ισχύς* άνω και κάτω άκρων: 5/5
- Χωρίς ενεργό αρθρίτιδα
- Χωρίς εξανθήματα

Ο ασθενής ΔΕΝ αναφέρει κανένα άλλο σύμπτωμα πλην της κεφαλαλγίας

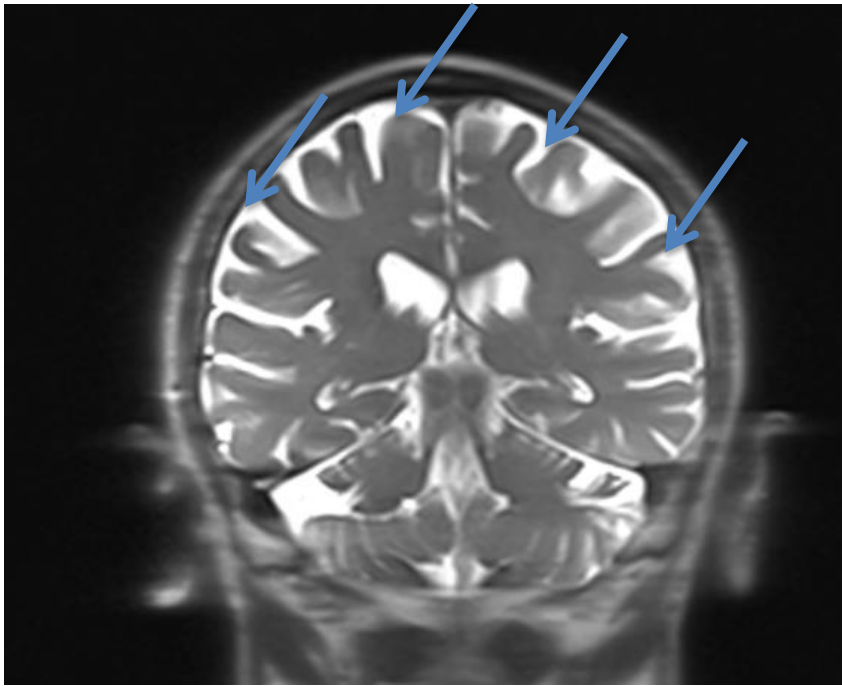
WBC=8.230 (πολυμ. Τύπος)
HGB=12,5
PLT=470.000
ΤΚΕ=87
CRP=4,61 (<0,31)
Ινωδογόνο=6,2
Ουρία = 96
Κρεατινίνη = 2,37
Προκαλσιτονίνη = 0,33 (<0,5)

RF < 10
C3 = 148
C4 = 35
IgM = 101
IgA = 281
IgG = 1560
IgE = 403
IgG-4 = 166 (<140)
SACE = 43 (8-52)

ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΥΡΩΝ
Λεύκωμα = 250
Σάκχαρο= 100
Αιμοσφαιρίνη=0,06
WBC = 3-5 κ.ο.π
RBC = 10-15 κ.ο.π

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- CT εγκεφάλου → χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Triplex κροταφικών αρτηριών → χωρίς πάχυνση τοιχώματος ή εικόνα περιαρτηριακής άλω
- CT Θώρακος/Κοιλίας → μικρή πάχυνση περικαρδίου, χρόνιες νεφριτιδικές αλλοιώσεις και λέπτυνση φλοιώδους μοίρας (AP) νεφρού, φλοιώδεις κύστεις νεφρών
- Διαθωρακικό U/S καρδιάς → χωρίς παθολογικά ευρήματα, EF ~ 55 %
- MRI-MRA εγκεφάλου → **πάχυνση μηνίγγων** με ομοιογενή ενίσχυση μετά i.v σκιαγραφικό
- MRI σπλαχνικού κρανίου-οφθαλμικών κόγχων → ήπια **πάχυνση κάτω ρινικών κόγχων**



- Η/Φ
- ΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
- Β-D ΓΛΥΚΑΝΗ, ΓΑΛΑΚΤΟΜΑΝΑΝΗ
- ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΥΚΗΤΕΣ
- ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ
- QUANTIFERON
- IgG-4
- SACE
- ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

ΑΡΝΗΤΙΚΑ

Ανάλυση Ε.Ν.Υ

- 0 κύτταρα
- Φυσιολογική πρωτεΐνη και γλυκόζη
- Φυσιολογικό IgG Index
- Αρνητικός μοριακός έλεγχος και καλλιέργεια

ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

ANA	1:160, σTIKTÓS
Αντι-dsDNA	Αρνητικά
Αντι-CCP	Αρνητικά
Αντι-ENA	Αρνητικά
Αντι-RNP	Αρνητικά
Αντι-Sm	Αρνητικά
Αντι-Ro	Αρνητικά
Αντι-La	Αρνητικά
Αντικεντρομεριδικά	Αρνητικά
Έναντι καρδιολιπίνης (IgG, IgM)	Αρνητικά
Αντι-β2GPI (IgG, IgM)	Αρνητικά
P-ANCA	1:160
C-ANCA	Αρνητικά
Αντι-MPO	66,4 (<25)
Αντι-PR3	Αρνητικά

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΟΥΡΩΝ 24ώρου

Όγκος ούρων	2400ml
Κρεατινίνη	1270,8
Κάθαρση κρεατινίνης	47,7 ml/24hr
Πρωτεΐνες ούρων 24ώρου	6448,8 mg/24hr
Ασβέστιο	98,88 mg/24hr
Φωσφόρος	0,86 gr/24hr

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΜΥΟΣ - ΑΓΓΕΙΟΥ

- Δέρμα : απουσία ευρημάτων αγγειίτιδας ή αγγειοπάθειας, θρομβωτικών φαινομένων, κρυσφαιριναιμίας
- Μυς : απουσία ευρημάτων φλεγμονής, αγγεία χωρίς φλεγμονώδη διήθηση/ευρήματα αγγειίτιδας

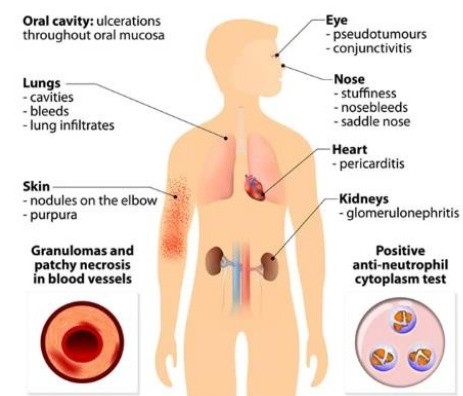
ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

- Μορφολογικό πρότυπο **εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης και αλλοιώσεις οξείας σωληναριακής βλάβης**
- Ευρήματα ως επί **διαβητικής νεφροπάθειας τάξης IIb**
- Δεν παρατηρήθηκαν **παθογνωμονικά στοιχεία ανοσοπενικής-ANCA** σχετιζόμενης σπειραματονεφρίτιδας-ωστόσο το ενδεχόμενο μιας **εστιακής τάξης τοιαύτης δεν μπορεί να αποκλεισθεί.**

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ...

- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ
- ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΧΥΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ
- ΠΑΧΥΝΣΗ ΡΙΝΙΚΩΝ ΚΟΓΧΩΝ
- P-ANCA ΜΡΟ θετικά
- ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΛΛΩΝ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ



1990 ACR Criteria

- 2 of 4 criteria
- Sinus involvement
- pulmonary infiltrates/cavities
- Hematuria or red cell casts
- Histologic granulomas within artery or perivascular area

2017 ACR/EULAR Provisional Classification

- 5 points necessary for dx
- Nasal discharge, ulcers, crusting or sino-nasal congestion (3)
- Nasal Polyps (-4)
- Hearing loss/reduction (1)
- Cartilage involvement (2)
- Red/Painful Eyes (1)
- cANCA or PR3 + (5)
- Eosinophil Ct >1K (-3)
- Pulmonary findings (2)
- Granulomas on Bx (3)

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)

- Αγγειίτιδα μικρών αγγείων σχετιζόμενη με αντισώματα κυτταροπλάσματος κατά των ουδετερόφιλων (ANCA)
- Προσβολή ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού και νεφρών με συμμετοχή της καρδιάς, των οφθαλμών, του δέρματος, των αρθρώσεων και του νευρικού συστήματος.

Antibody	MPA (%)	GPA (%)	EGPA (%)
PR3- ANCA	40	75	5
MPO- ANCA	50	20	40
ANCA- negative	10	5	55

Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Am. J. Kidney Dis. 2020;75:124–137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031

ΜΡΟ-ΑΝΑ-θετικοί ασθενείς: περιορισμένος στο ΚΝΣ τύπος ΑΑΝ

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ

αγγειίτιδα, εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίδα, νεκρωτική κοκκιωματώδης φλεγμονή αναπνευστικής οδού

ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ

βλάβες περιορισμένες σε ορισμένα όργανα στόχους: πνεύμονα, μέσο ούς, ρινοφάρυγγας, οφθαλμικός κόγχος

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΓΡΑ

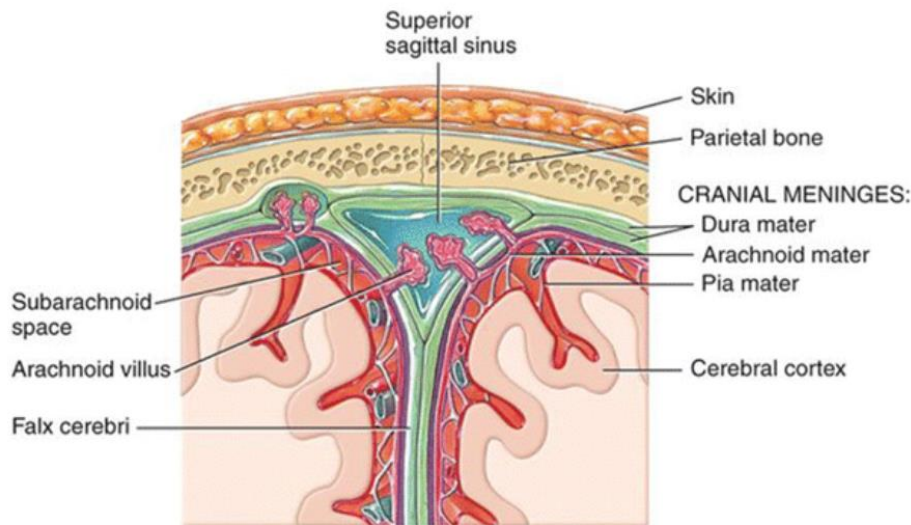
Table 3. Summary of neurologic manifestations frequency.

Neurologic Manifestation	N (%)
	N = 131
Hearing loss (SNHL)	95 (72.5)
Headache	27 (20.6)
Cerebrovascular events (vasculitis, thrombosis)	13 (9.9)
Seizure or LOC	5 (3.8)
Mononeuritis multiplex	3 (2.3)
Sensory neuropathy	99 (75.5)
Meningitis	2 (1.5)
Encephalitis	2 (1.5)
Cranial nerve (CN) involvement	114 (87.0)
CN I	4 (3.0)
CN II	2 (1.5)
CN III	7 (5.3)
CN IV	2 (1.5)
CN V	12 (9.0)
CN VI	4 (3.0)
CN VII	39 (29.7)
CN VIII	95 (72.5)
CN IX, X, XI	6 (4.5)
Spinal Cord lesion	0 (0)

1. Χρόνια ιγμορίτιδα
2. Προσβολή οφθαλμικού κόγχου
3. Υπερτροφική παχυμηνιγγίτιδα

MDPI and ACS Style

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΧΥΜΙΝΙΓΓΙΤΙΔΑ



Cranial meninges: a schematic diagram of the meninges covering the brain and the spinal cord

Φλεγμονώδης διεργασία

1. πάχυνση κρανιακής ή σπονδυλικής σκληρής μήνιγγας
2. Νευρολογικές εκδηλώσεις όπως πάρεση κρανιακών νεύρων, εγκεφαλικό έμφρακτο, φλεβοθρόμβωση και ενδοκράνια υπέρταση.

ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΗΝΙΓΓΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ

ΠΑΧΥΜΗΝΙΓΓΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ:

ενίσχυση σκληρής
αραχνοειδούς μήνιγγας και
προεκτάσεων τους:
δρεπανοειδής σχηματισμός,
σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας,
δρέπανο παρεγκεφαλίδας,
μεμβράνη υπόφυσης



Pachymeningeal

ΛΕΠΤΟΜΗΝΙΓΓΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ:

1. Ενίσχυση υπαραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας, επέκταση σε υπαραχνοειδείς χώρους αυλάκων, δεξαμενών
2. κλινικά μηνιγγίτιδα
3. Συνοδεύει νεοπλασματικές και λοιμώδεις καταστάσεις



Leptomeningeal

ΑΙΤΙΑ

- **ΙΔΙΟΠΑΘΗ (>50%)**
- **ΛΟΙΜΩΔΗ**
 1. ΝΕΥΡΟΣΥΦΙΛΗ
 2. ΤΒ ΚΝΣ
 3. ΚΝΣ ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΩΣΗ
 4. ΧΡΟΝΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ
- **ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ**
 1. GPA
 2. ΟΖΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΙΤΙΔΑ
 3. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ
 4. ΣΕΛ
 5. GCA
 6. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΟΛΥΧΟΝΔΡΙΤΙΔΑ
 7. Behçet
 8. Sjögren
 9. IGG4-RD
- ΝΕΥΡΟΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ
- ΑΙΜΟΔΙΥΛΗΣΗ
- ΜΟΥΚΟΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΔΩΣΗ
- ΜΗΝΙΓΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ: ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΝΣ
- ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑΤΑ
- ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ERDHEIM-CHESTER
- HTLV-1 ΛΟΙΜΩΞΗ

GPA

- Κατά συνέχεια ιστών εισβολή κοκκιώματος σε ενδοκράνιες δομές
- Αγγειίτιδα μικρών αγγείων εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού
- Μεμονωμένες ενδοκράνιες κοκκιωματώδεις βλάβες

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΜΗΝΙΓΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ (σε έως και 92% των ασθενών)
- Προσβολή κρανιακών νεύρων
II και VII (οφθαλμικές διαταραχές και βαρηκοΐα)
III, IV και VI (διπλωπία και οφθαλμοπληγία)
- Ενδοκράνια υπέρταση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση
- Αταξία βάδισης

ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ (εγκεφαλικού εμφράκτου)

- Επιληπτικές κρίσεις
- Ημιπάρεση
- Τρόμος
- Γνωσιακό έλλειμα
- Πιεστικά φαινόμενα νωτιαίου μυελού
- Άποιος διαβήτης

Οι εξωνευρολογικές ή συστηματικές εκδηλώσεις της ΗΡ μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του υποκείμενου αιτίου

Η υπερτροφική παχυμενιγγίτιδα είναι συνήθως αρχική εκδήλωση της GPA
(60% των περιστατικών)

Ασθενείς με GPA και HP: ΩΡΛ προσβολή >> νεφρικές εκδηλώσεις και
μονονευρίτιδα

MPO-ANCA-θετικοί ασθενείς: περιορισμένος στο ΚΝΣ τύπος AAV

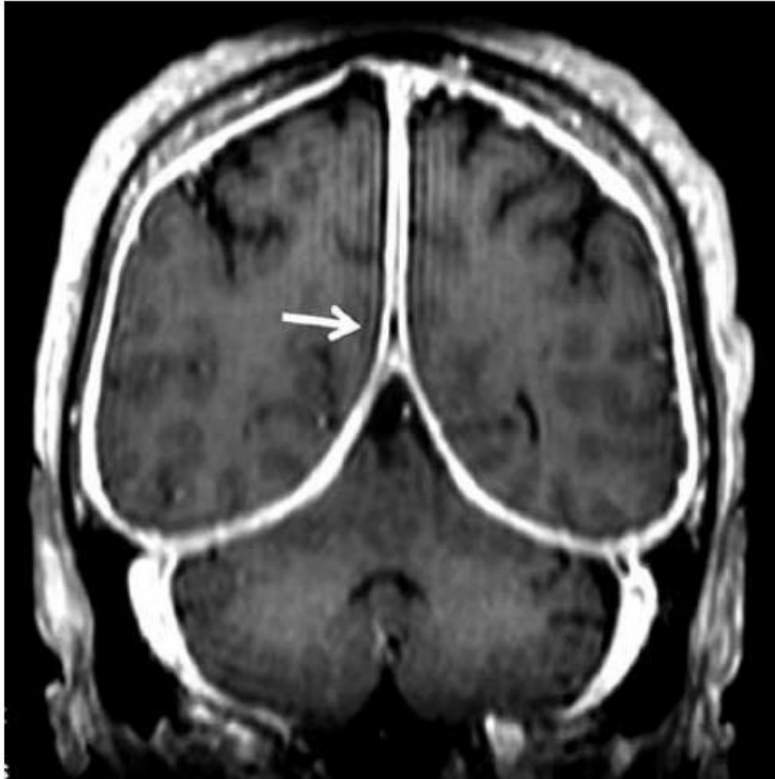
PR3-ANCA-θετικοί ασθενείς: συστηματική νόσος

HP και PR3-ANCA: πιο εκτεταμένες βλάβες στο παρέγχυμα

GPA: η τυπική κλινική εικόνα και η παρουσία ορολογικών δεικτών είναι ικανά
διαγνωστικά τεκμήρια

Για τη διάγνωση IHP, NS, and IgG4-RD απαιτούνται τα αντίστοιχα
ιστοπαθολογικά ευρήματα

Σημείο Eiffel-Tower



Xiao X, Fu D, Feng L. Hypertrophic Pachymeningitis in a Southern Chinese Population: A Retrospective Study. *Front Neurol.* 2020 Nov 17;11:565088. doi: 10.3389/fneur.2020.565088. PMID: 33281701; PMCID: PMC7705170

ΑΞΙΑ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Figure 1 (A) patient with granulomatosis and polyangiitis presenting focal hypertrophic pachymeningitis (arrow); (B) patient with sarcoidosis presenting asymmetric thickening of the dura mater in the cerebellar tentorium (arrow); (C) patient with IgG4-related hypertrophic pachymeningitis presenting a focal thickening of the dura mater in the right cavernous sinus (arrow); (D) patient with neurosyphilis presenting asymmetric thickening of the dura mater mimicking hypertrophic pachymeningitis (arrow); (E) patient with neurotuberculosis presenting anterior thickening of the dura mater mimicking hypertrophic pachymeningitis (arrows); (F) patient with intracranial hypotension after lumbar puncture mimicking hypertrophic pachymeningitis, with hyperintense signal of the dura mater (arrows).

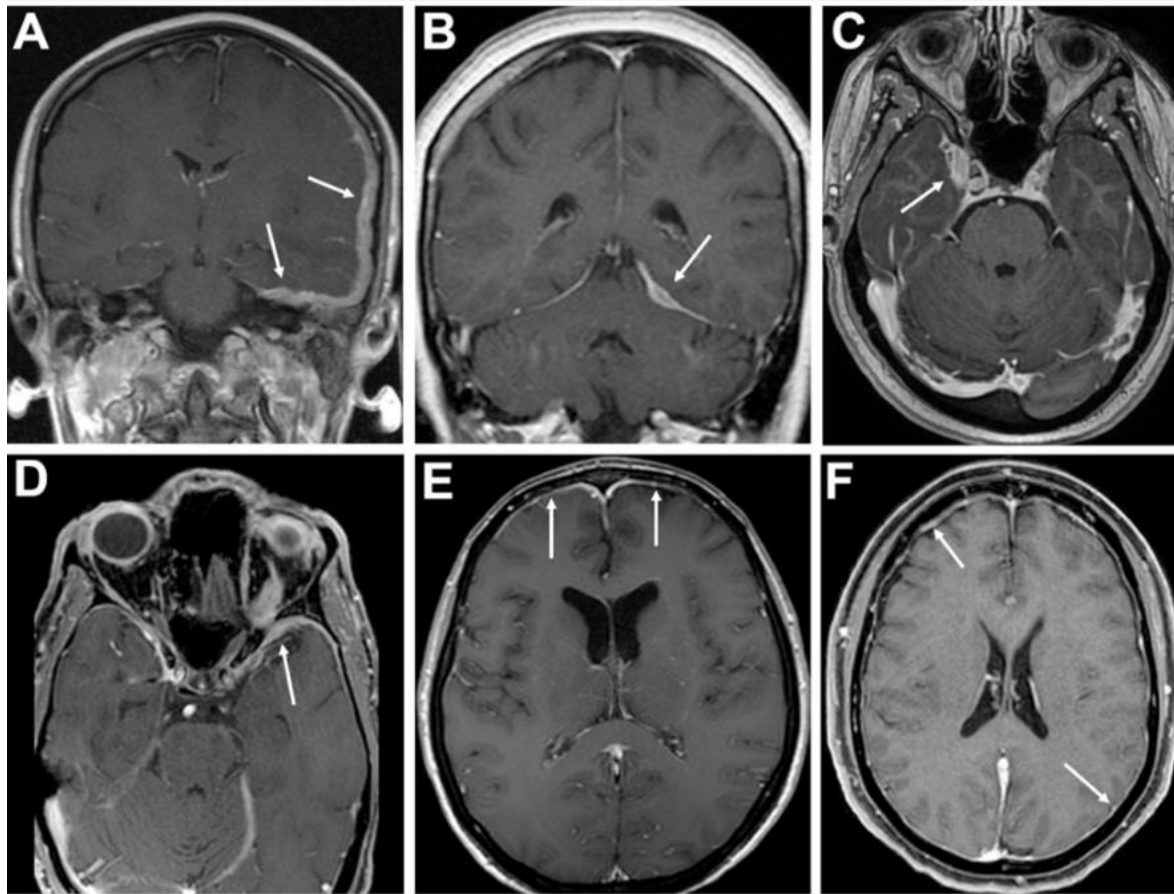


Table I. Most common conditions leading to pachymeningitis – diagnostic differentiation

	Most characteristic organ involvement	CNS features apart from HP	Histopathological findings in dura mater	Laboratory specific findings or supportive diagnostic tests	Therapy
GPA	ENT, lungs, kidney	Cranial neuropathy, ophthalmoplegia, cerebrovascular events	Necrotizing epithelioid granuloma	ANCA (+)	GKS, CYC, AZA, MMF, MTX, RTX
Sarcoidosis	Lungs, hilar adenopathy	Facial nerve palsy, leptomeningitis mass lesions	Noncaseating epithelioid granuloma	ACE 1,25 OH D3	GKS, CYC, TNFi, RTX
Infectious meningitis	CNS	Encephalopathy, seizures	Inflammatory cell infiltration with neutrophils predominance	CSF analysis, urine and blood culture	Antibiotics, tuberculostatic and antifungal agents
Erd-heim-Chester disease	Skeletal, heart, aorta	Hypophysitis cerebellar dysfunction	Xanthogranuloma with foamy histiocytes	BRAF gene mutation	Vemurafenib, GKS
IgG4-related disease	Pancreas, salivary gland	Orbital pseudotumor, cranial neuropathies	Lymphoplasmacytic infiltrates with IgG4 cell predominance, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis	Serum IgG4	GKS, AZA, MMF, RTX
Idiopathic pachymeningitis	Absence	Cranial neuropathies, cerebellar dysfunction	Lymphoplasmacytic infiltrates with fibrous proliferation	Absence	GKS, RTX

Διαγνωστικό work-up ασθενών με Υπερτροφική Παχυμηνιγγίτιδα

αρχική αξιολόγηση	αιτιολογική διερεύνηση	αναζήτηση θέσης βιοψίας
<ul style="list-style-type: none"> • MRI με σκιαγραφικό • Ανάλυση ENY: κυτταρολογική κυτταρομετρία ροής βιοχημικές εξετάσεις καλλιέργειες για βακτήρια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες, PCR για TB, VDRL 	<ul style="list-style-type: none"> IgG4 ορού ANCA CT παραρινίων CT θώρακος MRI κοιλιάς US τραχήλου ANA VDRL RF HIV ορολογικές γαλακτομανάνη ορμονολογικός έλεγχος υπόφυσης 	<p>αν δεν υπάρχουν θέσεις για βιοψία άλλες εκτός του ΚΝΣ σκέψη για F18-FDG-PET</p>

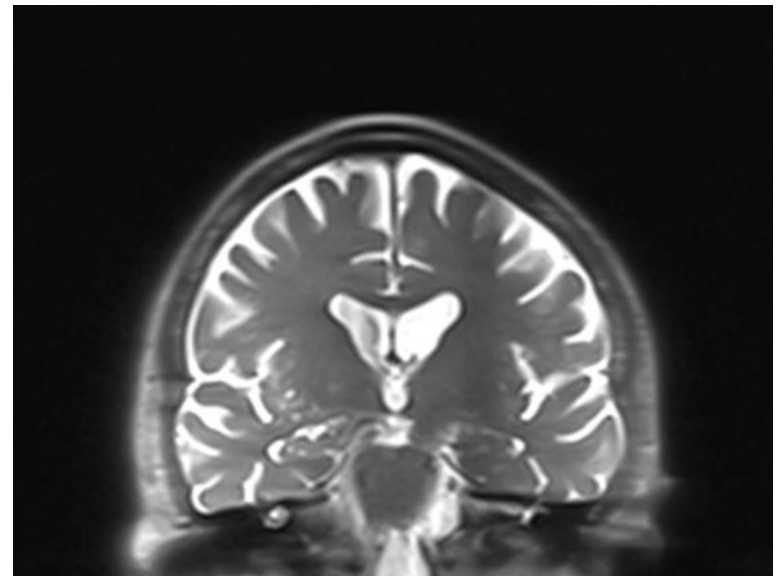
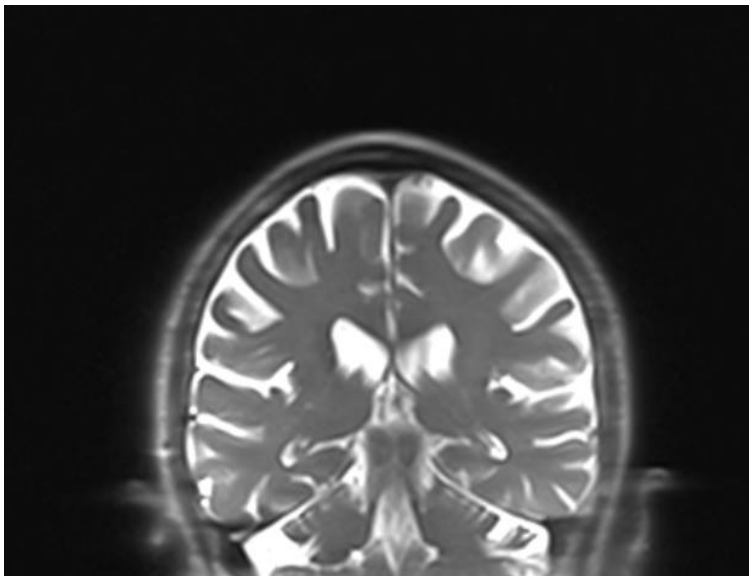
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

iv μεθυλπρεδνιζολόνη (1gr/d x 3ημέρες) -> p.o 60 mg/d

iv κυκλοφωσφαμίδη (0,75 mg/m²)



- ≠ κεφαλαγίας
- Βελτίωση MRI
- ↓↓↓ ΤΚΕ/CRP (87/4,61 => 58/0,33mg/dl)



Θεραπεία

- GCs 1g για 3 ημέρες και στη συνέχεια 1 mg/kg/day για 4–6 εβδομάδες, μέχρι 12.5–15 mg στους 3 μήνες αγωγής + CYC 0.5-0,75 mg/m² το μήνα για 6 μήνες
- RTX: αποτυχία GCs + CYC, θεραπεία εφόδου, θεραπεία υποτροπών
- Θεραπεία συντήρησης: MTX, AZA, MMF

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ...

- Η ΗΡ είναι μια εξαιρετικά σύνθετη διαταραχή με ποικίλα αιτιολογικά υποστρώματα και ετερογενή κλινική εικόνα
- Το υποκείμενο αίτιο της ΗΡ αποτελεί διαγνωστική πρόκληση
- Η βιοψία ιστού παραμένει το gold standard για την τελική διάγνωση
- Η έγκαιρη κλινική και αιτιολογική διάγνωση είναι σημαντική προκειμένου να αποφασιστεί η θεραπεία