



Ασθενής με ανθεκτική πολυνευροπάθεια & επιδεινούμενη μυϊκή αδυναμία



Γερολυμάτου Ναυσικά Επικουρική Ρευματολόγος, Ρευματολογική κλινική Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Τζιωρτζιώτη Ζωή Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, Ρευματολογική κλινική Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Πρόκειται για άνδρα ασθενή
48 ετών, καπνιστή (>10py),
με ιστορικό αρτηριακής
υπέρτασης από 2013
(με πλημμελή συμμόρφωση
στη φαρμακευτική αγωγή).



06/2018

Οιδήματα κάτω άκρων άμφω, Λεύκωμα ούρων 24h=1,2gr.

- N/Φ εκτίμηση
- U/S νεφρών και U/S καρδιάς χωρίς ευρήματα
- Επανέναρξη αντι-υπερτασικής αγωγής

2019

Αρθραλγίες κάτω άκρων

- P/K εκτίμηση



2019

1. Οίδημα ΠΔΚ άμφω,
αιμωδίες κάτω άκρων

2.Ανοσολογικός
έλεγχος:

- **RF (+)**
- **CCP (-)**
- **ANA=1/160**
- ANCA, ACA, anti-Sm, anti-Scl, SSA, SSB, RNP (-)αρν.
- C3, C4 (κφ)

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Θεραπεία:

1. Tb Μεθοτρεξάτη
15mg/w
2. Tb Filicine 5mg/w
3. Μεθυλπρεδνιζολόνη

06/2020

OEM (By pass)

- Σ/Φ: Νόσος 2 αγγείων- πολλαπλά ανευρύσματα – κομβολογοειδής εικόνα αγγείων
- Έναρξη αγωγής για ισχαιμική καρδιοπάθεια

08/2020

Νοσηλεία σε ΜΕΘ λόγω σοβαρής βραδυκαρδίας-τοποθέτηση βηματοδότη

09/2020

X/θεν κάταγμα AP κνήμης

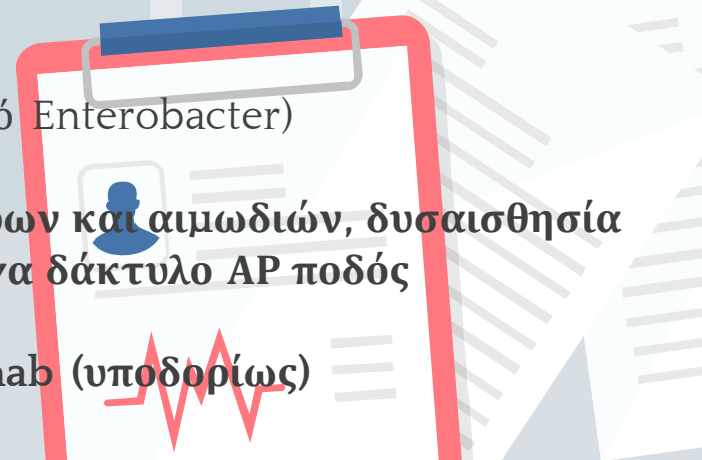
11/2020

Λοίμωξη ουροποιητικού (Πολυανθεκτικό Enterobacter)

11/2020

Επανεμφάνιση οιδημάτων κάτω άκρων και αιμωδιών, δυσαισθησία κάτω άκρων, ελκωτική βλάβη σε μέγα δάκτυλο AP ποδός

RA-vasculitis??? Προσθήκη Tocilizumab (υποδορίζω)



05/2021

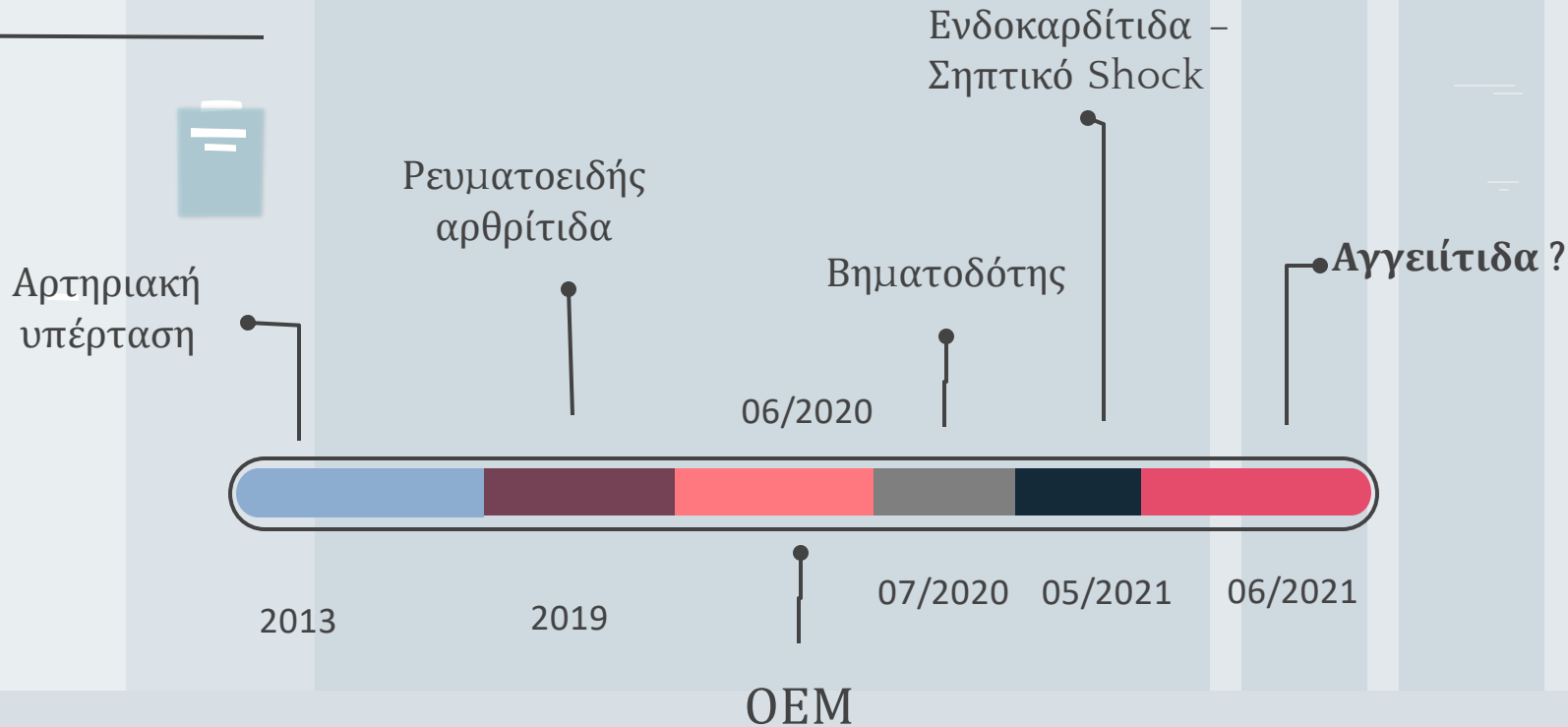
**Σηπτικό Shock- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα- Νοσηλεία σε ΜΕΘ
για 1 mo (Διασωλήνωση, CRRT, αφαίρεση βηματοδότη)**

- Πλευριτική , περικαρδιακή και ασκίτικη συλλογή → παρακέντηση: (-) κακοήθεια, (-) καλλιέργειες
- Σπληνομεγαλία, αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια
- **Πολλαπλή μονονευρίτιδα**
- **Δικτυωτή πελίωση**
- Igra(-), HbsAb (+),HbcAb (+),HBV-DNA/HCV/HIV(-)
- RF (+++)= 1367 IU/ml
- Νεκρωτικά έλκη σε 1ο, 2ο δάκτυλο ΑΡ ποδός →

Βιοψία= Μη ειδικές αγγειϊτιδικές αλλοιώσεις



Πορεία ασθενούς



**ΟΣΩΔΗΣ
ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ
05/2021**

- Πολυορογονίτιδα
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια
- Πολλαπλή Μονοευρίτιδα
- Αρτηριακή υπέρταση σε νεαρή ηλικία
- Ανευρύσματα στεφανιαίας αρτηρίας
- Νεκρωτικά έλκη δακτύλων

**Θεραπευτική
αγωγή**

- Πρεδνιζολόνη (1 mg/KgΒΣ)
- Rituximab (σχήμα 4 εβδομαδιαίων εγχύσεων)

Κριτήρια ταξινόμησης

1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa

1. Weight loss >4 kg

Loss of 4 kg or more of body weight since illness began, not due to dieting or other factors

2. Livedo reticularis

Mottled reticular pattern over the skin of portions of the extremities or torso

3. Testicular pain or tenderness

Pain or tenderness of the testicles, not due to infection, trauma, or other causes

4. Myalgias, weakness, or leg tenderness

Diffuse myalgias (excluding shoulder and hip girdle) or weakness of muscles or tenderness

5. Mononeuropathy or polyneuropathy

Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy

6. Diastolic BP >90 mm Hg

Development of hypertension with the diastolic BP higher than 90 mm Hg

7. Elevated BUN or creatinine

Elevation of BUN >40 mg/dl or creatinine >1.5 mg/dl, not due to dehydration or

8. Hepatitis B virus

Presence of hepatitis B surface antigen or antibody in serum

9. Arteriographic abnormality

Arteriogram showing aneurysms or occlusions of the visceral arteries not due to obstruction of leg muscles, arteriosclerosis, fibromuscular dysplasia, or other noninflammatory causes

10. Biopsy of small or medium-sized artery showing PMN

Histologic changes showing the presence of granulocytes mononuclear leukocytes in the artery wall

* For classification purposes, a patient shall be said to have polyarteritis nodosa if at least 3 of these 10 criteria are present. The presence of a biopsy of a small or medium-sized artery showing PMN yields a sensitivity of 82.2% and a specificity of 86.6%. BP = blood pressure; BUN = blood urea nitrogen; PMN = polymorphonuclear leukocyte.

Polyarteritis nodosa
(PAN)

Necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides

7/10

01/2022

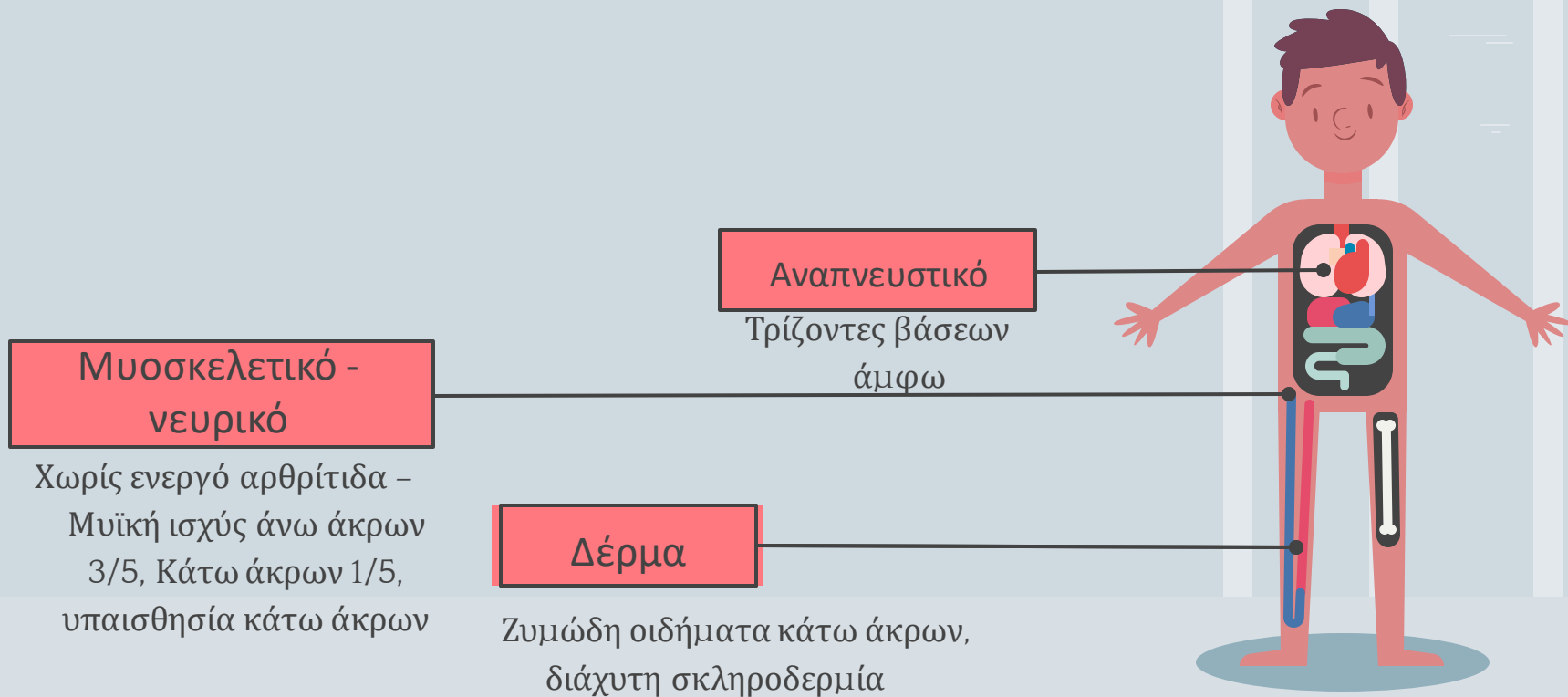
1. Σημαντική απώλεια βάρους (>15kg)
2. Έντονη κόπωση
3. Έκπτωση μυϊκής ισχύος (αδυναμία ορθοστάτισης)
4. Μη βελτιούμενες αιμωδίες άκρων



Προσήλθε στη Ρευματολογική κλινική του Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων

Ο ασθενής είχε λάβει 12/2021 την 1^η έγχυση του 2^{ου} κύκλου Rituximab.

Κλινική εικόνα



Από τον εργαστηριακό έλεγχο

Hct / Hb	41,1 / 12,8
WBC (Neut/Ly)	10000 (4810/ 4420)
PLT	512000
TKE	56
CRP	43
Ur / Cre	55 / 0,93
Ολικές πρωτ. / Αλβουμίνη	6,8 / 3,3
SGOT / SGPT	6 / 3
K / Na	4,71 / 134

HbsAg	(-) αρν
HbsAb	243,68
HbcAb (ολ)	8,34
HBV-DNA	(-)αρν
HCV	(-)αρν
IgG / IgM / IgA	1220 / 385 / 587
κ / λ αλυσίδες ορού	1050 / 823
Μικροσφαιρίνη	6876
H/Φ πρωτεϊνών / Ανοσοκαθήλωση	Ήπια διάχυτη γαμμασφαιριναιμία / Δεν ανιχνεύθηκε μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη

Συλλογή ούρων 24h για λεύκωμα	1 ^η : 180mg
	2^η: 442mg
	3 ^η : 250mg

Απεικονιστικός έλεγχος (I)

CT θώρακος:

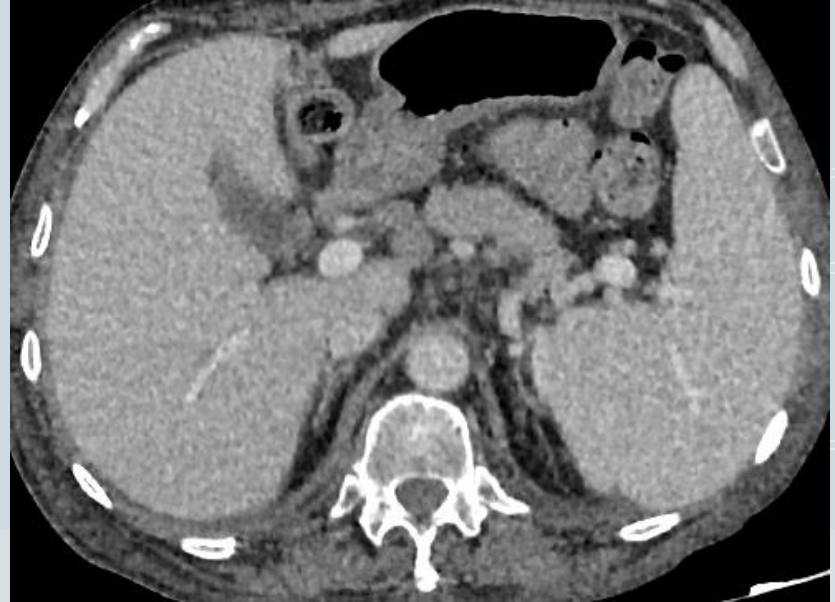
- Διάχυτη λεμφαδενοπάθεια.
- Υπεζωκοτικές συλλογές άμφω.
- Πυκνωτικά διηθήματα κάτω λοβών άμφω.
- Πάχυνση μεσολοβίδιων διαφραγματίων κατά την περιφέρεια των πνευμόνων με παρουσία ινοδοατελεκτατικών στοιχείων.
- Εικόνα στερνοδεσίας.



Απεικονιστικός έλεγχος (II)

CT κοιλίας:

- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες (οπισθοπεριτοναϊκοί, μεσεντέριοι, μηροβουβονικών χωρών άμφω)



Λοιπός έλεγχος



Echo καρδιάς: AP κοιλία φυσιολογικών διαστάσεων, ακινησία – λέπτυνση μέσου και κορυφαίου ΜΚΔ, διατηρημένη συνολική συσπαστικότητα AP κοιλίας, ΚΕ 55%. ΔΕ κοιλία ΕΦΟ. Μικρή ανεπάρκεια μητροειδούς, Ήπια διάταση AP κόλπου. PASP 30-35%. Περικάρδιο ελεύθερο. Ανιούσα αορτή ΕΦΟ.



Triplex κάτω άκρων: Βατό εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο κάτω άκρων, χωρίς εικόνα θρόμβωσης. Οίδημα υποδόριου ιστού άμφω.



Πνευμονικές δοκιμασίες: FEV1:34%, FVC:30%, FEV1/FVC:117%, DLCO-SB: 30%.

Έλεγχος που διενεργήθηκε

ΗΜΓ (άνω και κάτω άκρων): Ευρήματα συμβατά με αισθητικοκινητικού τύπου πολυνευροπάθεια γενικευμένης κατανομής με μεγαλύτερη επιβάρυνση των περιφερικών τμημάτων των άκρων και ενεργό νευρογενή βλάβη στο σύνολο των ελεγχθέντων μυών.

Βιοψίες

Λεμφαδένα: Χωρίς στοιχεία αγγειίτιδας και αρνητική για κακοήθεια.

Ανίχνευση πολυτυπικών πλασματοκυττάρων με φυσιολογικό λόγο IgG4+/IgG+. IgG4+<50/HPF.

Δέρματος:

- Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις μη παθογνωμονικές.(Οίδημα και χρόνια περιαγγειακή φλεγμονή στο χόριο της επιδερμίδας, πάχυνση αγγειακού τοιχώματος, εναποθέσεις σιδήρου).
- Η παρουσία σιδήρου θα μπορούσε να υποδηλώνει περιφερική θέση ή όψιμη αλλοίωση με προσβολή αγγείων.

Μυός:

- Ήπια ατροφία μυϊκών ινών.
- Πάχυνση τοιχώματος αγγείων.
- Μέτρια φλεγμονώδης διήθηση περιαγγειακά.
- Ανοσοϊστοχημεία θετική για HLA CLASS I, CD68, CD8, CD20.
- Χωρίς στοιχεία νέκρωσης.

Ορισμένες αρτηριακές δομές παρουσιάζουν πάχυνση του μέσου χιτώνα, ενώ άλλες απόφραξη του αυλού τους. **Ευρήματα περισσότερο συμβατά με χρόνιες αγγειίτιδικές βλάβες.**



- Ασθενής με διάγνωση οζώδους πολυαρτηρίτιδας.
- Παρουσιάζει πυκνωτικά διηθήματα και ινοδοατελεκτατικά στοιχεία κατώτερων πνευμονικών πεδίων.
 - Σκληροδερμία
- Γενικευμένη πολυνευροπάθεια ανθεκτική στη θεραπεία.



Από τον ανοσολογικό έλεγχο

ANA	(-)αρν
RF	525
Anti – CCP	(-)αρν
C3 / C4	114 / 32,4
aCL IgM/IgG	22,9 / 6,18
Anti-ENA	(-)αρν
Anti-ds DNA	(-)αρν
ANCA C/P	(-) / (-) αρν
CRYO	(-)αρν

Strip μυοσίτιδας	
PM-SCL 75	ΘΕΤΙΚΟ

ΑΓΓΕΪΪΤΙΔΑ ΜΕ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ PM-SCL OVERLAP ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ!

Θεραπευτική προσέγγιση



Μεθυλπρεδνιζολόνη 40mg ημερησίως.

Iv Cyclophosphamide 1gr (3^η ημέρα νοσηλείας – Ε.Σ. 2 mm₂).



Iv IVIG 2gr/kg ΒΣ (11^η ημέρα νοσηλείας).

Entecavir 0,5mg/d.

Bactrimel forte 800+160mg S:1x1 3t/w.

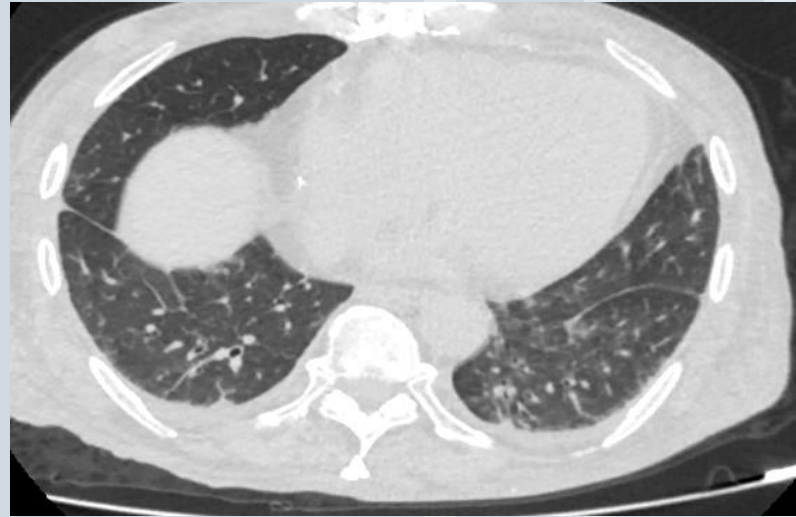
4 μήνες μετά (I)

- Ολοκλήρωση 4^{ης} έγχυσης Cyclophosphamide 1,2gr
- Ολοκλήρωση 4^{ου} κύκλου έγχυσης IVIG 2mg/kg ΒΣ
- **Tab Medrol 8mg ημερησίως**
- PPI S:1x1
- Tab Bactrimel forte 800+160mg S:3t/w
- Tab Entecavir 0,5mg S:1x1
- Calcioral D3 500mg S:1x2

- Salospir 100mg S:1x1, Lasix 40mg S:1/2 x2, Emconcor 2,5mg S:1x2, Lipitor 10mg S:1x1, Aprovel 150mg S:1/2x1, Lyrica 75mg S:1x1, inj Levemir 10IU/d, Synjardy 12,5/1000mg S:1x2, inh Spiriva S:1x1

4 μήνες μετά (II)

	01/2022	04/2022
FEV1	34%	47%
FVC	30%	41%
DLCO-SB	30%	34%



CT θώρακος 04/2022: Ικανή μείωση υπεζωκοτικών συλλογών άμφω καθώς και των πυκνωτικών διηθημάτων. Μικρής έκτασης διηθήματα θολής υάλου και πυκνοατελεκτατικά διηθήματα. Πάχυνση μεσολοβιδίων και ινώδη στοιχεία βάσεων. Εικόνα βρογχεκτασιών.

4 μήνες μετά (III)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- **ΑΨ:** κφ
- **Δέρμα:** ήπια οιδήματα κάτω άκρων, βελτίωση σκληροδερμίας
- **Μυοσκελετικό:** χωρίς αρθρίτιδα
- **Μυϊκή ισχύς:** 5/5 άνω άκρων, 4/5 κάτω άκρων

Ο ασθενής μετά από
καθημερινή Φυσικοθεραπεία
ορθοστατεί!

Polyarteritis nodosa (PAN)

Necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)



Joint Bone Spine

Volume 89, Issue 4, July 2022, 105320



Review

Polyarteritis Nodosa: State of the art

Xavier Puéchal ^{a, b}  

Clinical manifestations of polyarteritis nodosa according to the main studies in the literature.

	Frohnert	Leib	Cohen	Guillevin	Fortin	Pagnoux
	1967 [37]	1979 [38]	1980 [39]	1988 [40]	1995 [41]	2010 [4]
Patients (<i>n</i>)	130	64	53	165	45	348
Mean age (years)		47	54	48	54	51
Male/female ratio	1.9	1.1	1.9	1.2	1.1	1.7
Constitutional Signs	76					93
Fever	36	31	69		64	36
Weight loss			16	66		70
Muscle Pain	30			53		59
Joint manifestations	58		55	44		49
Peripheral neuropathy	52	72	60	67	51	74
Cutaneous manifestations	58	28	58	46	44	50
Renal impairment	8	63	66	29	44	51
Hypertension		25	14	31		34
Gastrointestinal manifestations	14	42	25	31	53	38
Cardiac manifestations	10	30	4	23	18	22
Ocular manifestations		3	8	44		9
Central nervous system involvement	3	25		17	24	5

The *lungs are usually spared in PAN*, and pulmonary involvement usually calls the diagnosis into question and warrants further testing to look for a secondary infection.

- Προσβολή Πνεύμονα (ILD)
- ↓↓ PFTs
- SSc-like «φαινότυπος»

Missing
Diagnosis??

Pm-Scl overlap syndrome

Anti-PM/Scl antibodies

- Associated with polymyositis (PM)/systemic scleroderma (SSc) overlap syndromes (~25%), PM or SSc (3-11%)
- Other systemic autoimmune diseases (UCTD)
- Constellation of clinical manifestations including myositis, interstitial lung disease (ILD), arthritis, Raynaud syndrome, dysphagia, and mechanic's hands.

ARTICLE

Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies

Rebecca De Lorenzo, MD,* Iago Pinal-Fernandez, MD, PhD,* Wilson Huang, BS, Jemima Albayda, MD, Eleni Tiniakou, MD, Cheilonda Johnson, MD, MHS, Jose C. Milisenda, MD, Maria Casal-Dominguez, MD, Andrea M. Corse, MD, Sonye K. Danoff, MD, PhD, Lisa Christopher-Stine, MD, MPH, Julie J. Paik, MD, MHS,† and Andrew L. Mammen, MD, PhD†

Neurology® 2018;90:e2068-e2076. doi:10.1212/WNL.0000000000005638

Correspondence

Dr. Mammen
andrew.mammen@
nih.gov or Dr. Paik
jpaik1@jhmi.edu

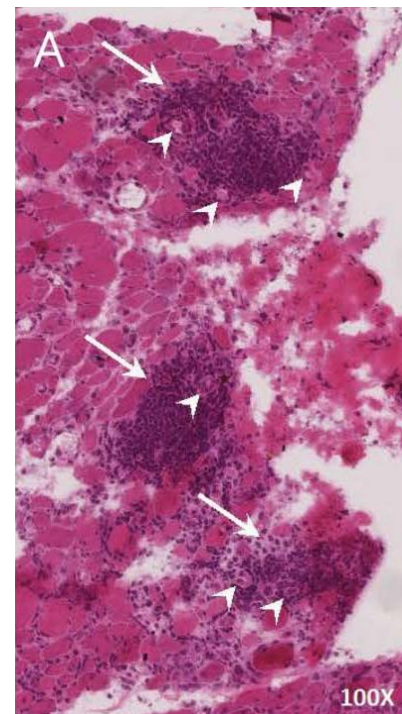
	Anti-PM/Scl (n = 41)
Muscle involvement	
Muscle weakness	93 (38)
Myalgia	68 (28)
Skin involvement	
DM-specific skin involvement	85 (35)
SSc-specific skin involvement	66 (27)
Raynaud syndrome	78 (32)
Telangiectasias	66 (27)
Ulcers	5 (2)
Carpal tunnel	15 (6)
Livedo reticularis	12 (5)
Mechanic's hands	80 (33)
Calcinosis	39 (16)
Subcutaneous edema	46 (19)
Puffy hands	39 (16)

Lung involvement	
Interstitial lung disease	61 (25)
Pulmonary hypertension	12 (5)
Esophageal involvement	
Gastroesophageal reflux disease	61 (25)
Dysphagia	56 (23)
Joint involvement	
Arthritis	46 (19)
Arthralgia	78 (32)
Systemic involvement	
Fever	7 (3)
Sicca syndrome	59 (24)
Pericarditis	0 (0)
Glomerulonephritis	0 (0)

Βιοψία Μυός

- **Περιαγγειακή φλεγμονή (81%)**
- Έπιου βαθμού ατροφία μυϊκών ινών (24%) (<< DM/AS)
- Σπάνια εικόνα νέκρωσης

- (++) HLA class-I ανοσοϊστοχημεία



Προσβολή πνεύμονα

- Διάμεση πνευμονοπάθεια (συνήθως στην πορεία της νόσου)
- Συνήθως καλύτερης πρόγνωσης > σύνδρομο αντισυνθετασών

- Βελτίωση FVC , αλλά όχι DLCO
 - Υποδηλώνει βελτίωση στην λειτουργία των **αναπνευστικών μυών**

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa

Treatment of active disease

Recommendation: For patients with newly diagnosed active, severe PAN, we conditionally recommend initiating treatment with IV pulse GCs over high-dose oral GCs.	4	Very low
Recommendation: For patients with newly diagnosed active, severe PAN, we conditionally recommend initiating treatment with cyclophosphamide and high-dose GCs over high-dose GCs alone.	5, 6, 10	Very low to low
Recommendation: For patients with newly diagnosed active, severe PAN, we conditionally recommend initiating treatment with cyclophosphamide and GCs over rituximab and GCs.	5, 6, 10	Very low to low

Treatment of refractory disease

Recommendation: For patients with severe PAN that is refractory to treatment with GCs and non-GC immunosuppressive agents other than cyclophosphamide, we conditionally recommend switching the non-GC immunosuppressive agent to cyclophosphamide, over increasing GCs alone.	17	Very low
--	----	----------



Thank you...