

Ασθενής με βαριά και ταχέως εξελισσόμενη μυοσίτιδα

Χριστίνα Μισίδου

Ειδικευόμενη Παθολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΠΓΝΑ



Συμπτωματολογία εισόδου

- Γυναίκα 72 ετών διακομίσθηκε από το ΓΝ Καβάλας λόγω επιδεινούμενης μυοσίτιδας παρά τη θεραπεία πρώτης γραμμής

Παρούσα Νόσος

Εισαγωγή στο ΓΝ Καβάλας στις 21/9/2018 λόγω:

- Επιδεινούμενης μυϊκής αδυναμίας από 3μήνου
 - Προ μηνός πτώση από ποδήλατο χωρίς κάκωση
 - **Χωρίς** μυϊκό πόνο
 - **Χωρίς** διαταραχές αισθητικότητας ή άλλα συμπτώματα από το ΚΝΣ
 - **Χωρίς** συμπτώματα από τα άλλα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων εκδηλώσεων αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων
 - **Απύρετη**
- ΑΑ: Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία
- Κάπνισμα, Αλκοόλ: όχι
- Δεν αναφέρεται έκθεση σε τοξικούς παράγοντες

Διαγνωστικός έλεγχος στο ΓΝ Καβάλας (I)

- **Αιματολογικές εξετάσεις**

- WBC 7970/μL (77/17.8), Ht 38.5%, Hb 13.1g/dL, PLT 306000/μL
- TKE 66mm/h, CRP 1,3 mg/dL
- **CPK 6014 U/L**, Creat 0.8mg/dL, K⁺ 5.6, Na⁺ 136, Ca²⁺ 9 mg/dl, **TPr/Alb 5.5/2.6g/dL**
- TSH 4,729 μIU/ml

- **Γενική ούρων**

- EB 1015, pH 5, Λεύκωμα (+), Hb (+++), Glu (-), Οξόνη (-), Νιτρώδη (-)

Διαγνωστικός έλεγχος στο ΓΝ Καβάλας (II)

- **Απεικονιστικές εξετάσεις**

- **A/α θώρακος:** ΧΙΕ
- **US καρδιάς:** καλή συστολική & διαστολική λειτουργία, βαλβίδες κφ, χωρίς περικαρδιακό υγρό
- **CT ΑΜΣΣ & εγκεφάλου:** χωρίς εικόνα κατάγματος, ήπια διεύρυνση υπαραχνοειδών χώρων
- **CT θώρακος-κοιλίας:** διάσπαρτες bullae και υπερδιαυγαστικές περιοχές σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία. Μικρές υπεζωκοτικές συλλογές, όργανα κοιλίας κφ

Διαγνωστικός έλεγχος στο ΓΝ Καβάλας (III)

- **Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος άνω και κάτω άκρων**
 - Φυσιολογικά ευρήματα από τον έλεγχο των κινητικών και αισθητικών ταχυτήτων αγωγιμότητας του αριστερού άνω και κάτω άκρου
 - Παρουσία άφθονων ινιδικών συστολών στους εξετασθέντες μυς. Μυοπαθητικού τύπου διαγράμματα συμβολής. ΕΙΚΟΝΑ ΣΥΜΒΑΤΗ ΜΕ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ
- **Βιοψία δελτοειδούς**
 - Τμήμα γραμμωτού μυός με λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις με συνοδό εκφύλιση γραμμωτών μυικών ινών και στοιχεία νέκρωσης
- **Αναπνευστικές δοκιμασίες**
 - Βαρύ περιοριστικό και αποφρακτικό σύνδρομο

Αναπνευστικός λειτουργικός έλεγχος

ABG (O₂ 21%)

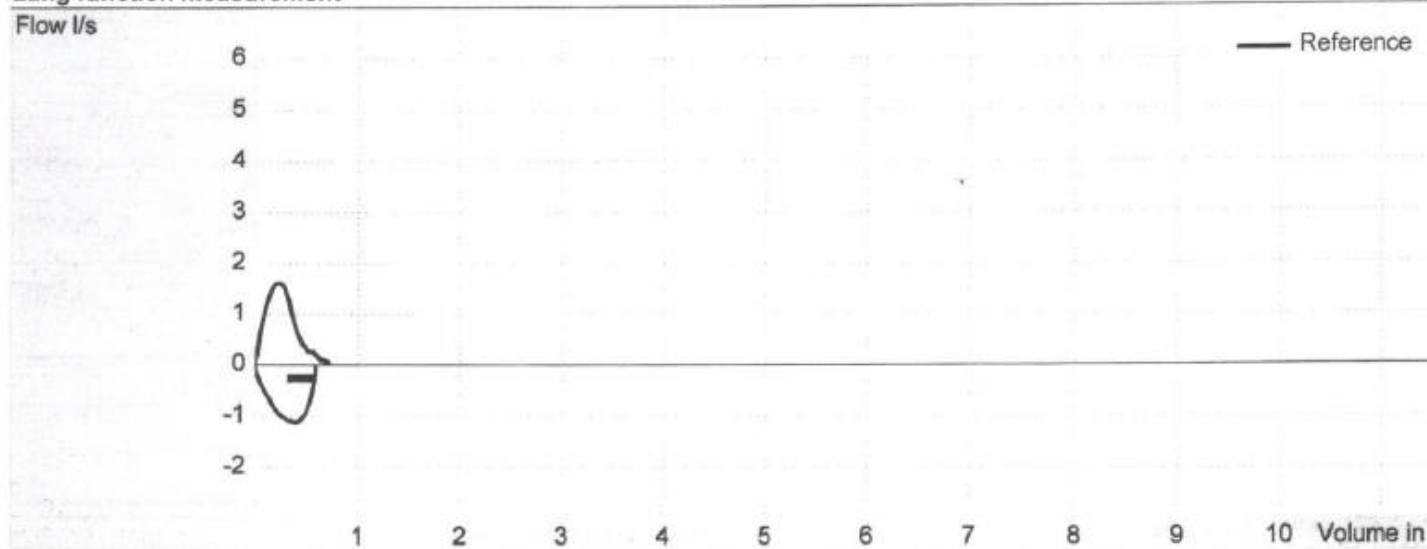
- pH: 7.54
- pCO₂: 38mmHg
- pO₂: 70mmHg
- HCO₃⁻: 32.5mEq/L
- SaO₂: 96%

Summary

		Reference EGKS	Reference Percent Ref.	
IVC	l	2.07	0.62	30 %
FVC	l	2.10	0.72	34 %
FEV1	l	1.72	0.61	36 %
FEV1%VC	%	75	85	113 %
PEF	l/s	5.26	1.62	31 %
MEF25%FVC	l/s	0.93	0.26	27 %
MEF50%FVC	l/s	3.15	0.99	31 %
MEF75%FVC	l/s	4.76	1.56	33 %
FEF25-75%	l/s		0.66	

γρήγορα ΔΕΩ

Lung function measurement



Διάγνωση

Ιδιοπαθής φλεγμονώδης μυοσίτιδα

- Αυτοάνοση νεκρωτική μυοσίτιδα (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM)
 - Ιδιοπαθής
 - Από στατίνες
 - Σχετιζόμενη με καρκίνο
- Πολυμυοσίτιδα
 - Ύποξυ σύνδρομο που αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού
 - Μετά την αναγνώριση της IMNM θεωρείται όλο και σπανιότερη (Dalakas, NEJM, 2015)

Κριτήρια ENMC για τη διάγνωση αυτοάνοσης νεκρωτικής μυοσίτιδας

Table 1 2017 ENMC criteria for immune-mediated necrotizing myopathy. Drug/toxin-induced myopathy should be excluded

	Serologic criteria	Muscle biopsy features	Clinical criteria
Anti-SRP myositis	Anti-SRP antibody	Not required	High creatine kinase
Anti-HMGCR myositis	Anti-HMGCR antibody		Proximal weakness
Antibody-negative IMNM	No myositis-specific antibody	- Necrotic fibers - Different stages of: Necrosis Myophagocytosis Regeneration - Paucilymphocytic infiltrate	

- Η παρουσία **αυξημένης CPK** και **κεντρομελικής μυϊκής αδυναμίας** είναι επαρκής για τη διάγνωση της νόσου σε όσους ασθενείς **έχουν** αυτοαντισώματα anti-SRP ή anti-HMGCR
- Για όσους **δεν έχουν** αυτοαντισώματα είναι απαραίτητη η **βιοψία** μύος που να δείχνει τα χαρακτηριστικά στοιχεία της νεκρωτικής μυοπάθειας

Θεραπεία στο ΓΝ Καβάλας

- Μεθυλπρεδνιζολόνη 1gr iv x 3 ημέρες
 - Ακολούθως 16mg ημερησίως
- **Επιδείνωση και διακομιδή στο ΠΓΝΑ**

Εισαγωγή στο ΠΓΝΑ (3/10/2018)

- **Κατακεκλιμένη**
- Συμμετρική αδυναμία μυών τραχήλου, κορμού και κεντρικών μυών άνω και κάτω άκρων (**2/5**)
- Καλύτερη συσφιγκτική ικανότητα χεριών (**4/5**)
- **Βράγχος φωνής, δυσκολία κατάποσης, εισροφήσεις**
- Χωρίς αρθρίτιδα, λείο δέρμα προσώπου (SSc-like)

Θεραπεία

- Παρεντερική χορήγηση υγρών λόγω διαταραχής κατάποσης
- **PRZ** 75mg/D iv (1mg/kg ΒΣ)
- **IVIG** 150gr (2gr/kg ΒΣ)
- Καμία βελτίωση, αντίθετα επιδείνωση
- Μετά το τέλος της IVIG: αφωνία, αρχόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια

Διασωλήνωση και διακομιδή στη ΜΕΘ (8/10/2018)

- Αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου 2
- Αέρια αίματος αμέσως προ της διασωλήνωσης
 - ABG (O2 ρινικό 4l)
 - pH: 7.35
 - pCO₂: 62mmHg
 - pO₂: 54mmHg
 - HCO₃⁻: 34.2mEq/L
 - SaO₂: 86%

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ

Εξεταζόμενο υλικό : Ορός αίματος

Μέθοδος: Χρήση του αντιδραστηρίου EUROLINE Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag (IgG)

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
Mi-2α	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Mi-2β	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
TIF1γ	ΟΡΙΑΚΗ ΤΙΜΗ
MDA5	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
NXP2	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
SAE1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Ku	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
PM-Scl100	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
PM-Scl75	ΑΣΘΕΝΩΣ ΘΕΤΙΚΟ
Jo-1	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
SRP	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
PL-7	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
PL-12	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
EJ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
OJ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
Ro-52	ΘΕΤΙΚΟ

Δεν κατέστη δυνατή η αποστολή δείγματος για anti-HMGCR

Keypoints για τη νεκρωτική μυοσίτιδα

- Οξεία ή υποξεία προσβολή εγγύς μυών
- Χωρίς συμμετοχή οφθαλμικών μυών.Σπάνια προσβολή μυών που εκτείνουν τον τράχηλο και φαρυγγικών μυών
- Σπάνια προσβολή καρδιακού μυός
- Σε προχωρημένες καταστάσεις προσβολή αναπνευστικών μυών
- Επίπεδα CPK 50 φορές πάνω από ανώτατα φυσιολογικά όρια
- 50% φτωχή πρόγνωση- μυική αδυναμία μετά από 2 έτη θεραπείας

Τύποι

- Anti-SRP (+)
- Anti-HMGCR(+)
- Οροαρνητική

Υπότυποι IMNM

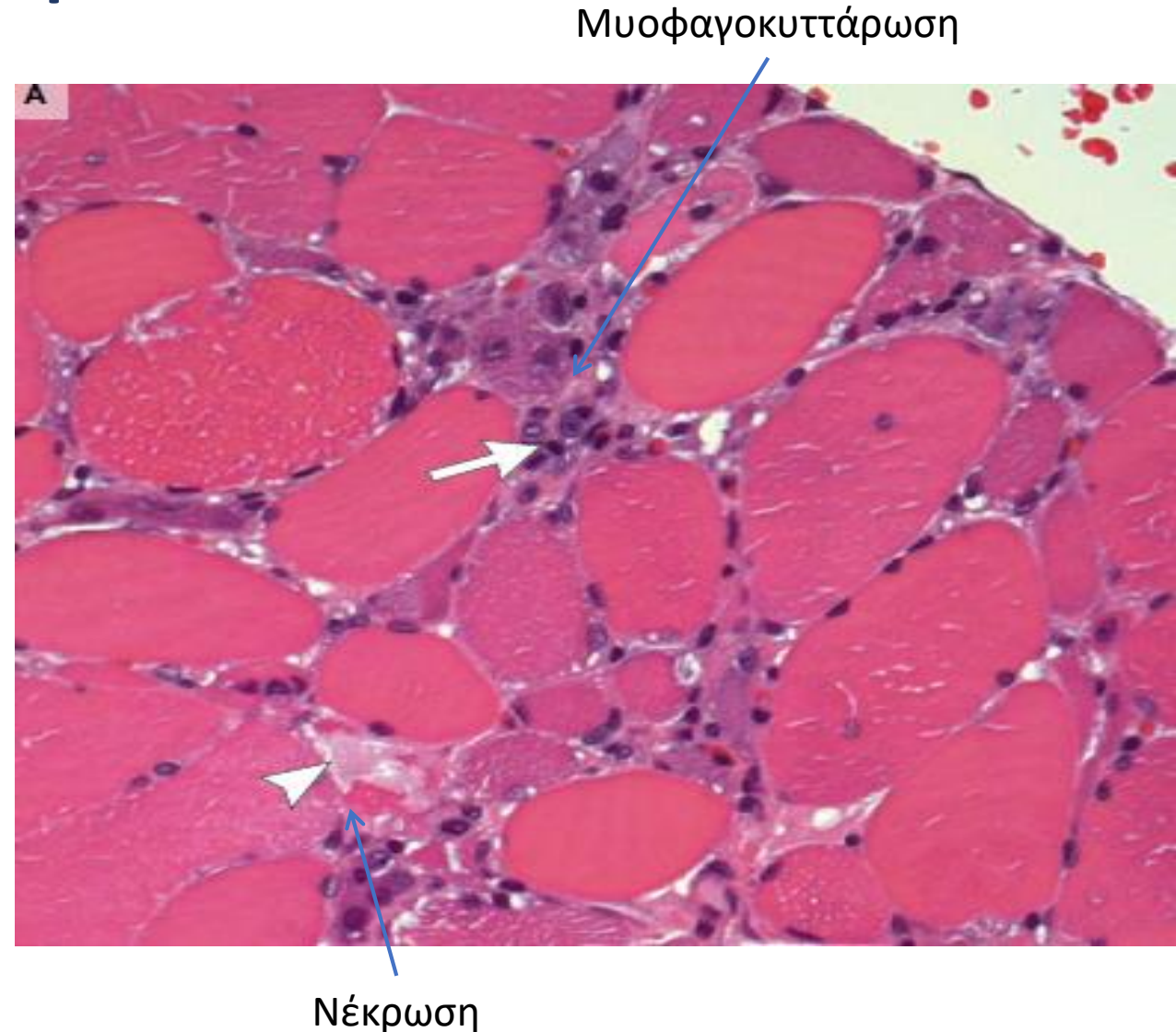
	Anti-SRP+	Anti-HMGCR+	Οροαρνητική
Ηλικία	40	55	55
Φύλο	θήλυ	θήλυ	θήλυ
Συσχέτιση με στατίνες	-	ναι	-
Συσχέτιση με καρκίνο	καμία	11,5%	21,4%
Σχόλια	Πιθανή συσχέτιση με ιογενείς λοιμώξεις		

Neuromuscul Disord. 2018 Jan;28(1):87-99
Curr Rheumatol Rep. 2018 Mar 26;20(4):21
BRAIN 2016: 139; 2131–2135

Βιοψία

- Νέκρωση, εκφύλιση, αναγέννηση μυϊκών ινών
- Κυτταρικές διηθήσεις στο ενδομύσιο και περιαγγειακά κυρίως από μακροφάγα
- Απουσία σημαντικής φλεγμονής
- Λίγα CD4+ και CD8+ λεμφοκύτταρα & δενδριτικά CD123+
- Διάχυτη, πολυεστιακή παρουσία μορίων MHC-I
- Ενδέχεται να βρεθεί **εναπόθεση συμπληρώματος** στο σαρκείλημα (ως 87% στις HMGCR+ IMNM)

Mammen AL. N Engl J Med 2016;374:664-9



Παθοφυσιολογία IMNM

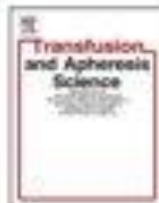
- Τα αντισώματα αντι-SRP & HMGCR είναι ειδικά για τη νόσο
- Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα αντισωμάτων ορού και ενεργότητας νόσου
- In vitro τα αντισώματα είναι απευθείας μυοτοξικά (μυϊκή ατροφία/αναγέννηση, παραγωγή κυτταροκινών, πχ TNF, IL-6, ROS, μείωση IL-4 & -13)
- Η τοπική εναπόθεση MAC στο σαρκείλημα ενοχοποιεί και το συμπλήρωμα

EXTENDED REPORT

In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy

Cécile Bergua,¹ Hélène Chiavelli,¹ Yves Allenbach,² Louiza Arouche-Delaperche,² Christophe Arnoult,³ Gwladys Bourdenet,¹ Laetitia Jean,¹ Rachid Zoubairi,¹ Nicolas Guerout,⁴ Michael Mahler,⁵ Olivier Benveniste,² Laurent Drouot,¹ Olivier Boyer¹

- IgG από αντι-SRP+ ή αντι-HMGCR+ασθενείς με IMNM προκαλούσε μυϊκή αδυναμία σε πειραματόζωα
- Αυτή ήταν ηπιότερα, αν τα ζώα ήταν *C3*^{-/-}
- Ενεργητική ανοσοποίηση πειραματοζώων με SRP ή ανθρώπινη HMGCoA-R προκαλούσε μυοσίτιδα



Brief Report

Plasma-exchange as a “rescue therapy”
for dermato/polymyositis in acute phase.
Experience in three young patients

Franco Cozzi ^{a,*}, Piero Marson ^b, Erika Pigatto ^a, Tiziana Tison ^b, Pamela Polito ^a,
Paola Galozzi ^a, Giustina De Silvestro ^b, Leonardo Punzi ^a



PERGAMON

Neuromuscular Disorders 16 (2006) 334–336



www.elsevier.com/locate/nmd

Case report

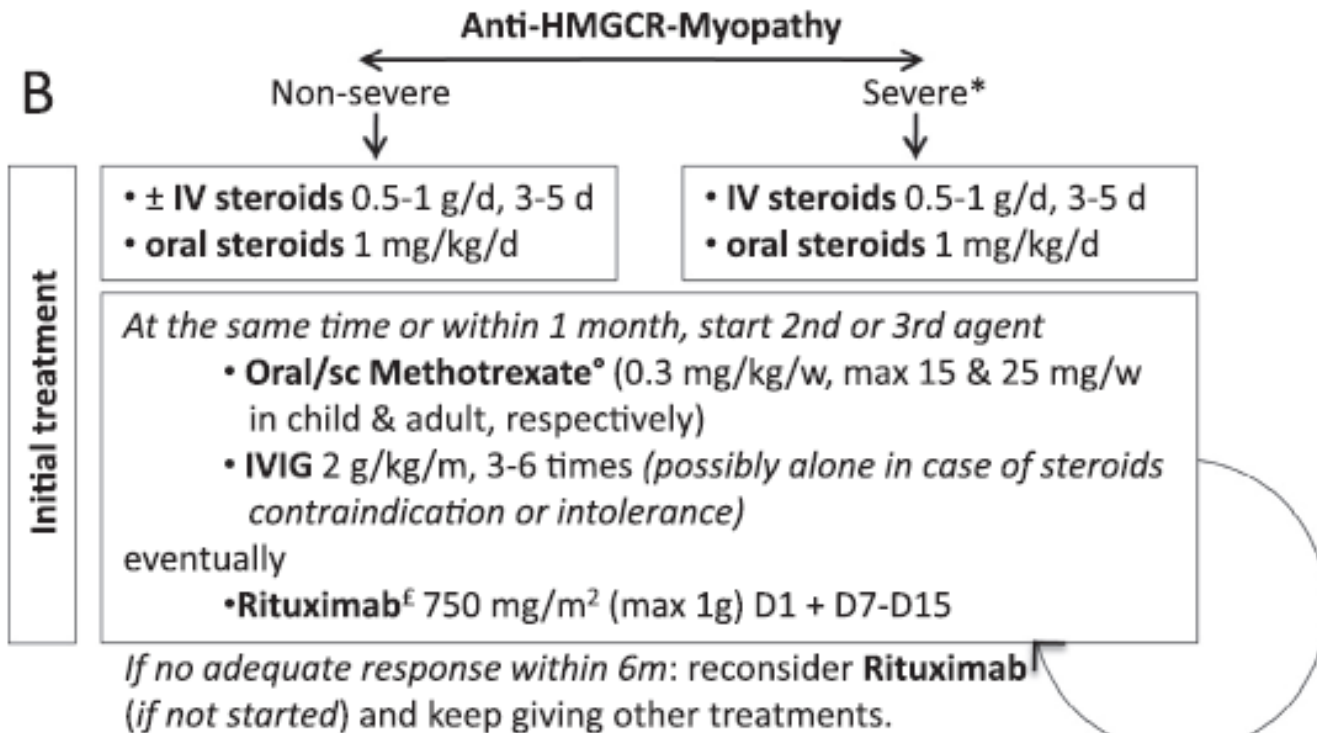
Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone
and plasma exchange followed by rituximab in two patients
with refractory myopathy associated with antibodies
to the signal recognition particle (SRP)

Jean-Benoit Arlet ^a, Dalia Dimitri ^b, Christian Pagnoux ^b, Olivier Boyer ^c, Thierry Maisonobe ^d,
François-Jérôme Authier ^e, Coralie Bloch-Queyrat ^a, Claire Goulvestre ^f, Farhad Heshmati ^a,
Marielle Atassi ^b, Loïc Guillevin ^a, Serge Herson ^b, Olivier Benveniste ^b, Luc Mouthon ^{a,*}

Workshop report

224th ENMC International Workshop:
Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated
necrotizing myopathies
Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016

Yves Allenbach ^{a,1}, Andrew L. Mammen ^{b,1}, Olivier Benveniste ^{a,2}, Werner Stenzel ^{c,2,*} on behalf of
the Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group ³



Η αρχική θεραπεία της οροαρνητικής IMNM είναι παρόμοια με της HMGCR+ IMNM. Σε μυοσίτιδα σχετιζόμενη με καρκίνο, στεροειδή ή/και IVIG μπορούν να χορηγηθούν παράλληλα με την ογκολογική θεραπεία

Περαιτέρω ενέργειες

- Νεκρωτική μυοσίτιδα (αντι-HMGCR±) με ταχέως εξελισσόμενη εικόνα
- Νόσος από αντισώματα με συμμετοχή του συμπληρώματος
- Plasma Exchange
- Rituximab

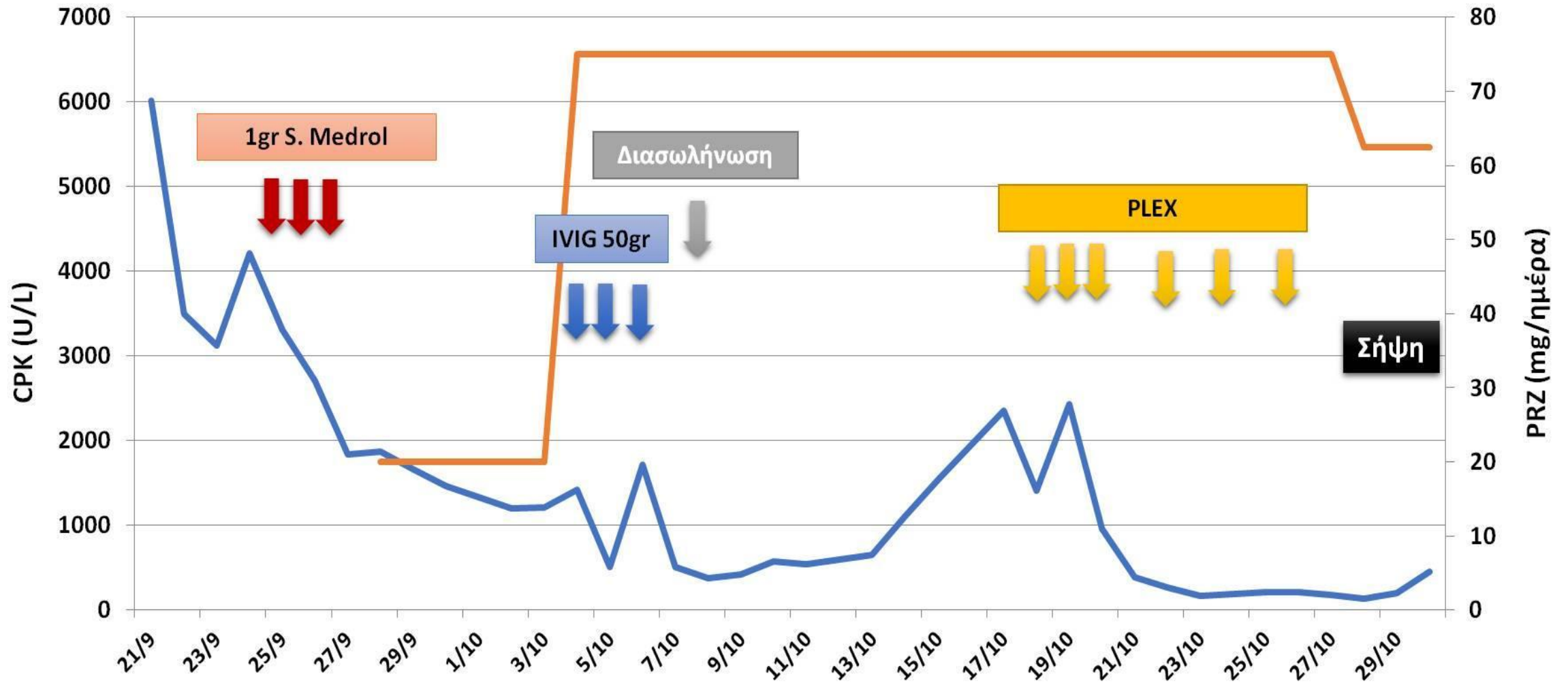
Εξέλιξη

- Έγιναν 6 συνεδρίες ανταλλαγής πλάσματος (2,5L)
- Μικρή βελτίωση
 - Από πλήρη μυϊκή ακινησία, παρουσίασε κινητικότητα στα άκρα χέρια και πόδια
 - Δυνατότητα παραμονής σε λιγότερο υποχρεωτικά μοντέλα μηχανικού αερισμού
 - Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η μυϊκή επιβάρυνση από:
 - Τα συνεχιζόμενα GC (PRZ 75-62.5mg/D)
 - Την αθροισόμενη μυϊκή καταστροφή
 - Τη βαριά νόσο (ICU-related polyneuromyopathy)

Έκβαση

- Στις 28/10/2018 παρουσίασε σηπτικό επεισόδιο με απομόνωση *Staphylococcus epidermidis* από τον ΚΦΚ→ σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια, θάνατος στις 30/10/2018

Σύνοψη της πορείας της ασθενούς



Συμπεράσματα

- Παρουσιάσαμε μια ασθενή με νεκρωτική μυοσίτιδα, πιθανόν σχετιζόμενη με την έκθεση σε στατίνες
- Επειδή η κλινική εξέλιξη μπορεί να είναι ταχεία, το σύνδρομο πρέπει να αναγνωριστεί το ταχύτερο δυνατό
- Διαγνωστικά εργαλεία: ανίχνευση anti-SRP, anti-HMGCR, βιοψία μυός
- Ταχεία εφαρμογή θεραπείας: GC, IVIG, ανοσοκατασταλτικά (MTX, RTX...)

Ευχαριστώ!



Α΄ΠΠ ΠΓΝΑ

Κωνσταντίνος Ρίτης

Παναγιώτης Σκένδρος

Χαράλαμπος Παπαγόρας

Ιωάννης Μητρούλης

ΜΕΘ ΠΓΝΑ

Ιωάννης Πνευματικός

Ελένη Σερταρίδου

Μαρία Νάκου

Νεφρολογική Κλινική ΠΓΝΑ

Ηλίας Θώδης

Πελαγία Κρίκη