



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Κάθε χρόνια φλεγμονή του μυοσκελετικού δεν υποκρύπτει πάντα Νεανική Αρθρίτιδα...

Μαρία Τραχανά

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ρευματολογίας

Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ

Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς (ΠΑΡΚΑ)



1^η περίπτωση

Κορίτσι 10 ετών:

- ✓ Από 15ημέρου οσφυαλγία (1 επεισόδιο νυχτερινής αφύπνισης) χωρίς συνοδό συμπτωματολογία (πυρετού, απώλειας βάρους, κόπωσης/ κακουχίας)
- ✓ Απουσία κάκωσης ή καταπόνησης
- ✓ Παροδική ύφεση με τη λήψη αναλγητικού/αντιφλεγμονώδους

Κλινική εξέταση

- ✓ Ευαισθησία κατά την άσκηση πίεσης επί της ΟΜΣΣ
- ✓ Έντονη δυσκαμψία κατά την επίκυψη
- ✓ Παρουσία ανταλγικής σκολίωσης και ήπιας κύφωσης
- ✓ Λοιπές αρθρώσεις ελεύθερες κατά τις ενεργητικές και παθητικές κινήσεις

Εργαστηριακός έλεγχος

Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή
WBC (k/μl)	8170	IgA	1.69 g/L
Neut (%)	53.5	IgG	16 g/L
Lymph (%)	35.5	RF	αρνητικός (-)
Mono (%)	7.6	ANA	αρνητικά (-)
PLT	324000	HLA - B27	αρνητικός (-)
Hb (g/dl)	12.2	Widal / Wright	αρνητικά (-)
TKE	7mm → 45mm	Mantoux	αρνητική (-)
CRP	3.28 g/L		

Απεικονιστικός έλεγχος

Υπερηχογράφημα κοιλίας



Αξονική τομογραφία θώρακος –
κοιλίας

Χωρίς
παθολογικά
ευρήματα

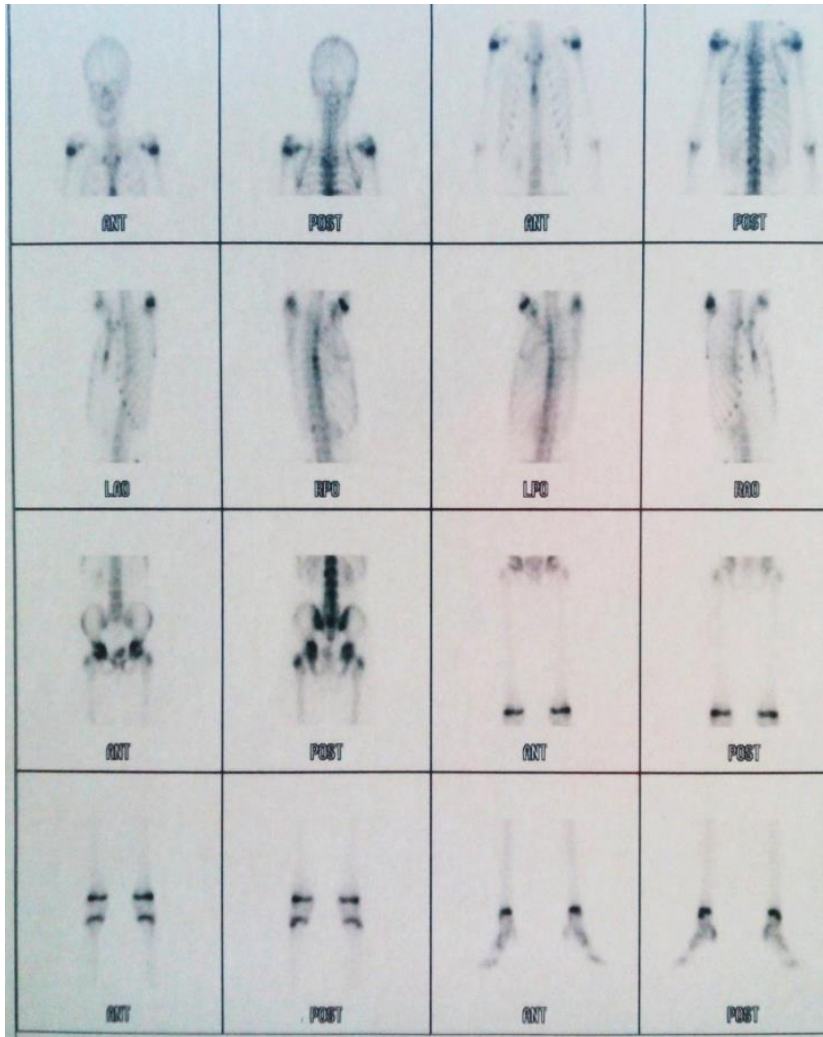


Σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων



Μαγνητική τομογραφία
ΘΜΣΣ & ΟΜΣΣ

Ραδιο-ισοτοπικός έλεγχος



- Ανομοιογενής απεικόνιση στο μεγαλύτερο μέρος της ΘΜΣΣ
- ↑ εστιακή καθήλωση στο ύψος των Θ7, Ο2
- Ομοιόμορφα, ↑ καθήλωση σε:
 - ✓ ιερολαγόνιες
 - ✓ κατ' ισχίον αρθρώσεις άμφω

*Μη ειδικά ευρήματα...
οστεοβλαστική δραστηριότητα, καταπόνηση;*

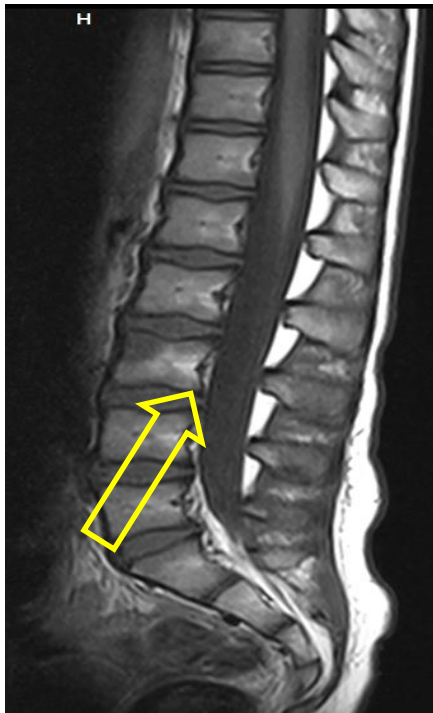
MRI ΘΜΣΣ



Πολλαπλές βλάβες στις επιφυσιακές πλάκες των Θ3, Θ7, Θ8, Θ9, Θ10, Θ12, που εξορμώνται από το μεσοσπονδύλιο δίσκο

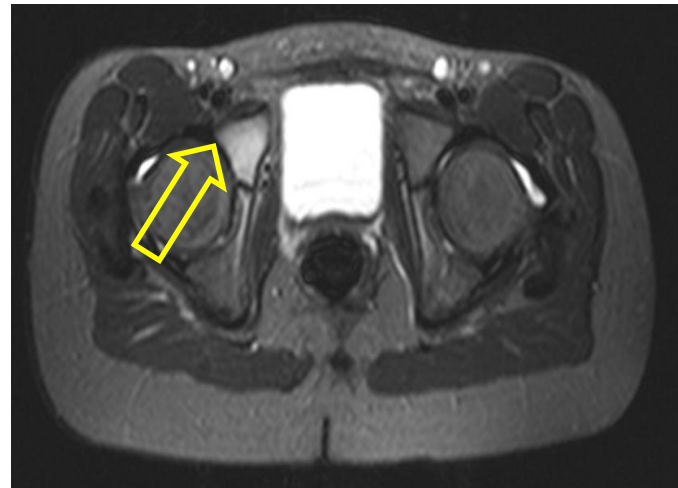
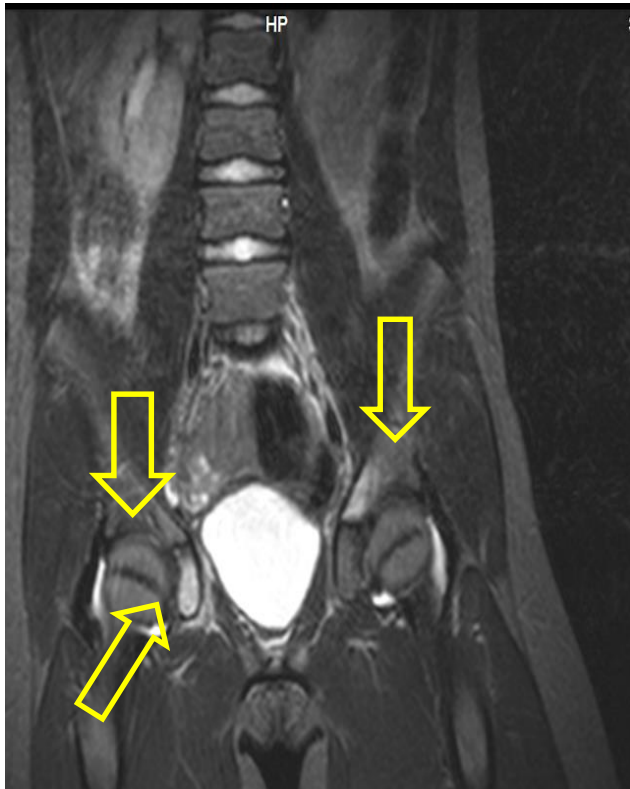


MRI ΟΜΣΣ



Πολλαπλές βλάβες
στις επιφυσιακές πλάκες
του Ο3 εξορμώμενες από το
μεσοσπονδύλιο δίσκο

MRI στις κοτύλες



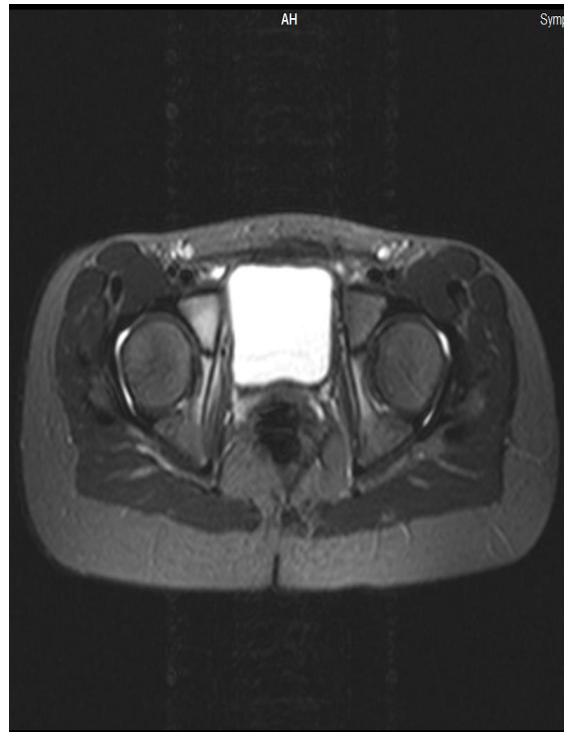
Παθολογικό MR σήμα

- ✓ ηβικό κλάδο ΔΕ
- ✓ τμήματα των κοτυλών άμφω ιδίως AP
- ✓ διατροχαντήρια περιοχή AP

Απεικονιστικός έλεγχος



ΟΜΣΣ

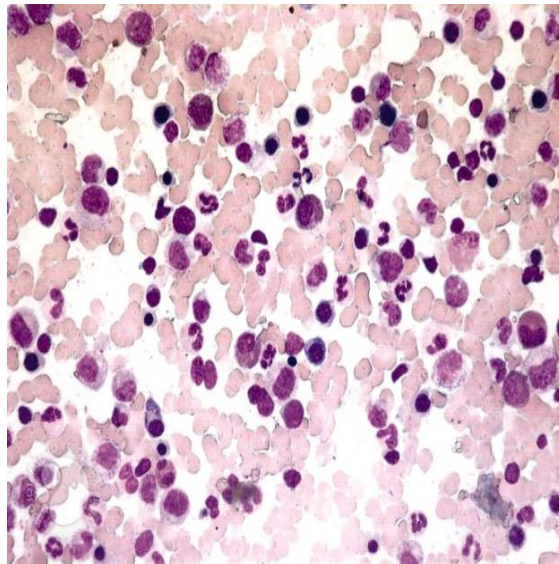


ΘΜΣΣ

μετα - εστίες; διήθηση από λευχαιμία/λέμφωμα;

Μυελόγραμμα – οστεομυελική βιοψία

- **Μυελόγραμμα:** μυελός κυτταροβριθής, όλες οι σειρές παρούσες
- **Ανοσοφαινότυπος μυελού:** ανιχνεύονται η ερυθρά, κοκκιώδης, μονοκυτταρική και λεμφική σειρά σε κανονικές αναλογίες – απουσία άτυπων κυττάρων
- **Οστεομυελική βιοψία:** ανεπαρκές υλικό για τη στήριξη διάγνωσης...



2^η περίπτωση

11χρονη εισάγεται στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική **με παραπομπή** από το

Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, όπου νοσηλευόταν για:

- Οσφυαλγία από 15 ημέρου/έντονη χωλότητα ΔΕ
- 1 πυρετικό κύμα (38°C)

...πιθανή διάγνωση: Σπονδυλίτιδα

Εργαστηριακός έλεγχος εισόδου στο Νοσοκ. Έβρου

Γενική Αίματος

WBC	7.22 κ/L
Neu	67.6%
Lym	15.9%
Mono	10.0%
Eos	6.2%
Baso	0.3%
Hb	11.4 g/dL
Hct	33.3%
PLT	304.000

κ/α ούρων: στείρα
κ/α αίματος: στείρα

TKE: 80
CRP: 16,71mg/dL

Απεικονιστικός έλεγχος

- Α/α ισχίων-λεκάνης και ΟΜΣΣ: χωρίς ειδικές οστικές αλλοιώσεις
- U/S Κοιλίας: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **Σπινθηρογράφημα Οστών με ^{99m}Tc -MDP τριών φάσεων**
Συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου:
 - Θ5, Ο5 σπόνδυλο
 - Ιερό οστό
 - Ιερολαγόνιες αρθρώσεις ιδίως ΔΕ
 - Τροχαντήρες ιδίως ΔΕ

Απεικονιστικός έλεγχος

MRI ΟΜΣΣ: αύξηση σήματος

Σώμα I1& I3 σπονδύλου

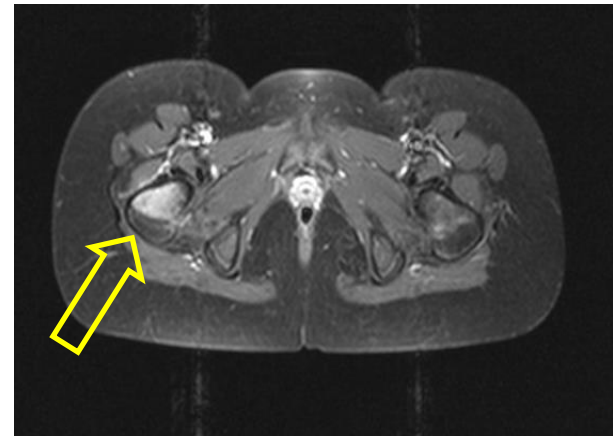
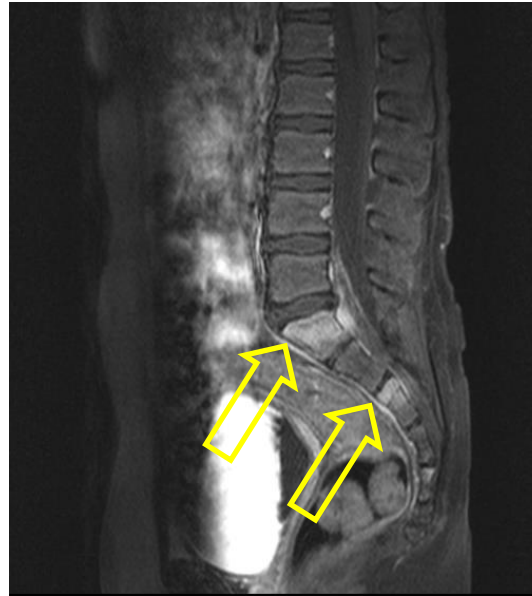
ΑΡ πτέρυγα ιερού

Διατροχαντήριος περιοχή (ΔΕ)

και (ΑΡ) μηριαίου

ΔΕ αυχένα μηριαίου

Ιερολαγόνια άρθρωση (ΔΕ)



Αντιμετώπιση

IV Κεφτριαξόνη & Κλινδαμυκίνη για 3 ημέρες



Απύρετη ,σταδιακή βελτίωση του άλγους

Σύσταση για μυελόγραμμα & Οστεομυελική Βιοψία
αλλά...άρνηση



Διάγνωση εξιτηρίου: «Οσφυαλγία-βελτίωση»

6 μήνες μετά...

– Για 2 μήνες ελεύθερη συμπτωμάτων ΧΩΡΙΣ ΑΓΩΓΗ

– Από 4μήνου:

Επίμονη οσφυαλγία, απύρετη

Υπό ΜΣΑΦ (2-3 φορές ημερησίως)

Εργαστηριακός Έλεγχος

WBC	6.500
Neut	63.8%
Lym	29.5%
Mono	5.1%
Eos	1.1%
Baso	0.5%
Hb	9.8
Hct	30.9%
PLT	438.000
TKE	62
CRP	59.7 (φ.τ: <3)

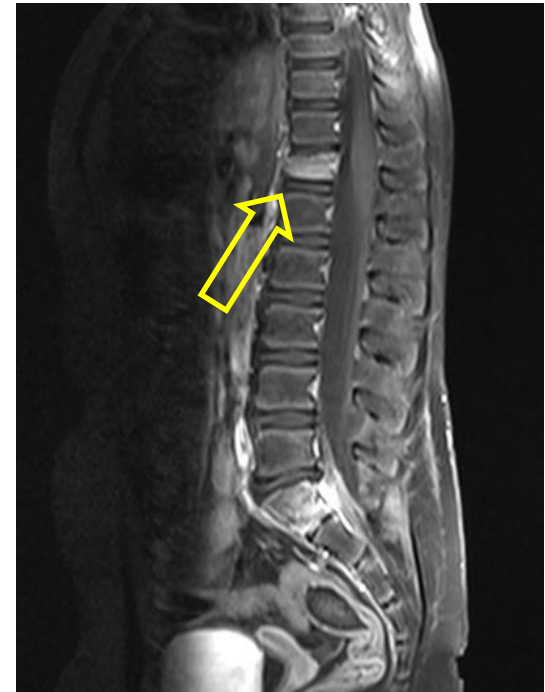
- ✓ Μυελόγραμμα & Ανοσοφαινότυπος Μυελού: κφ
- ✓ Οστεομυελική Βιοψία: Αποκλεισμός κακοήθειας

Ανοσολογικός Έλεγχος:

RF: (-), ANA: (-)
IgG: 13,9 IgA: 4,6 IgM: 1,23
HLAB27: (-)

Απεικονιστικός έλεγχος

- MRI ΣΣ+ πυέλου:
- Αυξημένο σήμα:
 - Σώμα Θ12 σπονδύλου
 - Σώμα και (ΔΕ) πτέρυγα Ι1 και Ι3 σπονδύλων
 - Μείζων τροχαντήρας και αυχένας (ΔΕ) μηριαίου



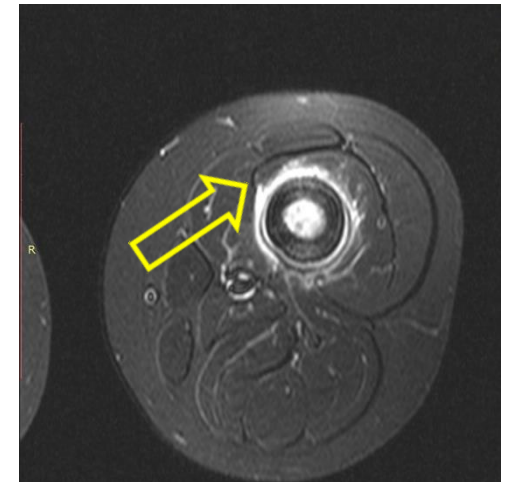
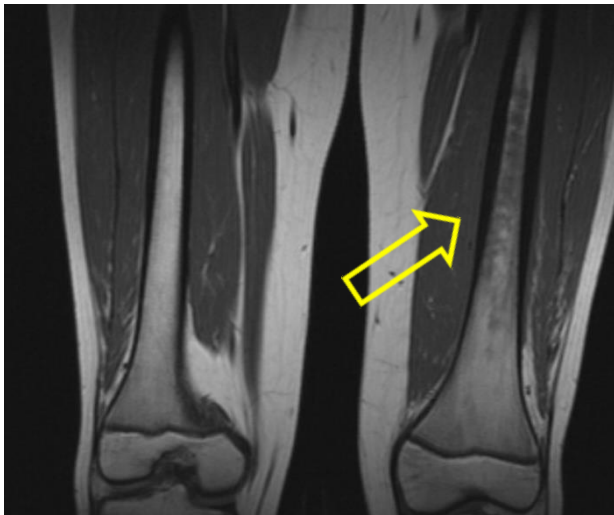
3^η περίπτωση

Έφηβος 12χρονος:

Πόνος στον AP μηρό και χωλότητα

Υποχωρούσε με ΜΣΑΦ σε 5-10 ημ

αλλά υποτροπιάζε κάθε 3-4 μήνες



Ενδομυελικό οίδημα στη μεσότητα του μηρού.
Παθολογικός εμπλουτισμός και στα περίξ μαλακά μόρια
Πιθανή εξεργασία του οστού?

Παράμετρος	
WBC (κ/μl)	7900
Neut (%)	46.1
Lymph (%)	41
Mono (%)	7.4
Hb (g/dl)	12.5
PLT	290
TKE	11
CRP	αρν
ANA, RF	αρν

Εργαστηριακός Έλεγχος

Βιοψία ενδεικτική άσηπτης φλεγμονής

A. φλοιώδες οστό: καλοήθους οστεοποιός διαδικασία με ίνωση των μυελοχώρων

μεταξύ των οστεοδοκίδων &

εναπόθεση κοκκίων αιμοσιδηρίνης

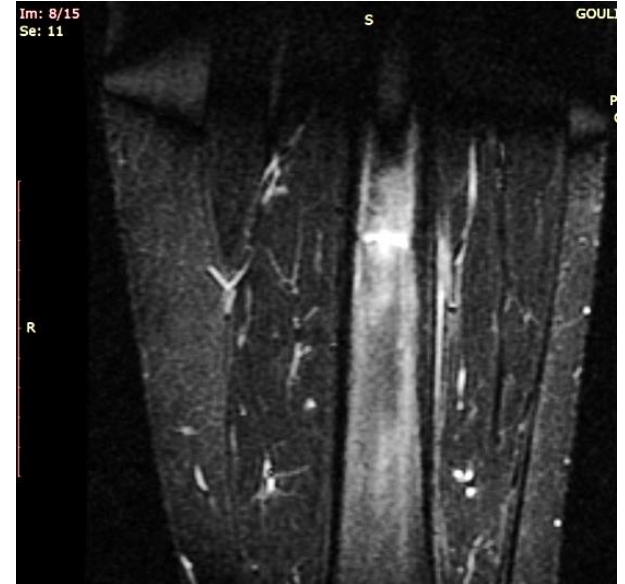
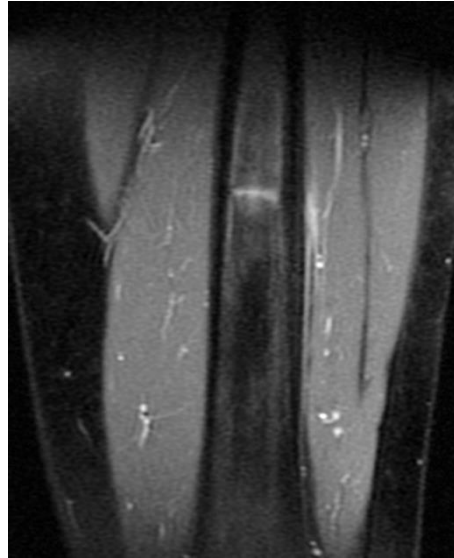
B. μαλακά μόρια: χρόνια φλεγμονώδης

λεμφοκυτταρική διήθηση με περιαγγειακά

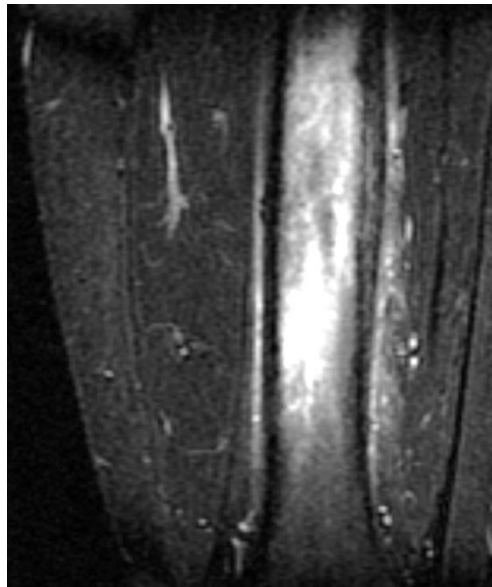
πρότυπα ανάπτυξης

3^η περίπτωση

>12mo



>18mo



Διαφορική διάγνωση

- Οστεομυελίτιδα λοιμώδους αιτιολογίας (φυματιώδης, *Brucella* spp, *Salmonella*)

Νεανική Αρθρίτιδα

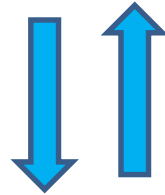
- ✓ σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα
- ✓ ψωριασική

- Λευχαιμία, λέμφωμα
- Μετα-εστίες συμπαγών κακοήθων όγκων (πχ νευροβλάστωμα, σάρκωμα Ewing, οστεοσάρκωμα)
- Καλοήθεις όγκοι οστών (πχ οστεοειδές οστέωμα)

- Υποφωσφατασία ή άλλα μεταβολικά νοσήματα

- Οστεονέκρωση-Οστεοπέτρωση

CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)



CNO (Chronic Noninfectious Osteomyelitis)

Σύνδρομο SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis & osteitis)

DIRA(*IL1RN*)

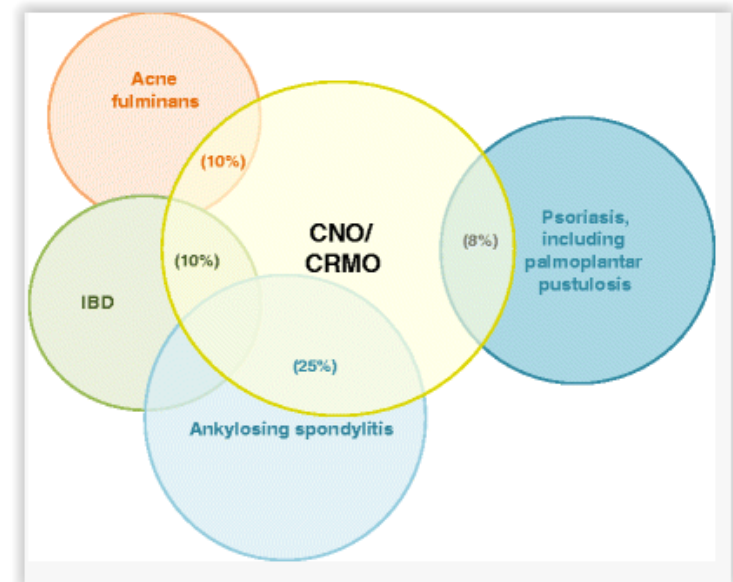
Σύνδρομο Majeed (*LPIN2*)

Σύνδρομο PAPA(pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne)

Σπάνια **αυτοφλεγμονώδης διαταραχή** που χαρακτηρίζεται από επεισόδια πόνου με υφέσεις και εξάρσεις, που σχετίζονται με την παρουσία εστιών **άσηπτης οστικής φλεγμονής**

Επιδημιολογία

- Επιπολασμός: 1/1.000.000 (? υποδιάγνωση)
- Αφορά κυρίως παιδιά και εφήβους 7-12 ετών (μέση ηλικία: 10 έτη)
- Συσχέτιση με άλλα νοσήματα (8-25%):
 - **Δέρμα:** palmoplantar pustulosis (παλαμοπελματιαία φλυκταινώδης δερματίτιδα), ψωρίαση, γαγγραινώδες πυόδεσμα, δερματομυοσίτιδα, σύνδρομο Sweet
 - **ΓΕΣ:** νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, κοιλιοκάκη
- 6% των περιπτώσεων έχει βρεθεί >1 μέλος της ίδιας οικογένειας με CRMO



Παθογένεση - αιτιολογία

Χαρακτηρίζεται από οστεολυτικές βλάβες στα αρχικά στάδια → σκληρυντικά στοιχεία και υπερόστωση

- Λοιμώδη αίτια? Απουσία λοιμογόνου παράγοντα, ή ανταπόκρισης στα αντιβιοτικά
- Σπονδυλοαρθροπάθεια?
 - Λόγω της συσχέτισης με ΦΝΕ και ψωρίασης?
 - Πιθανή εξέλιξη σε σπονδυλοαρθρίτιδα στην ενήλικη ζωή
 -αλλά απουσία συσχέτισης με HLA B27

Γενετικό υπόστρωμα;

- Πιθανή συσχέτιση με μεταλλάξεις σε χρωμόσωμα 18q (21.3 ή 22)

Ρόλος των κυτταροκινών

Διαταραχή ισορροπίας μεταξύ των «προφλεγμονωδών» (IL20, IL6 & TNF α) & των αντιφλεγμονωδών (IL10, IL19)

↓ έκφραση IL10 & IL19

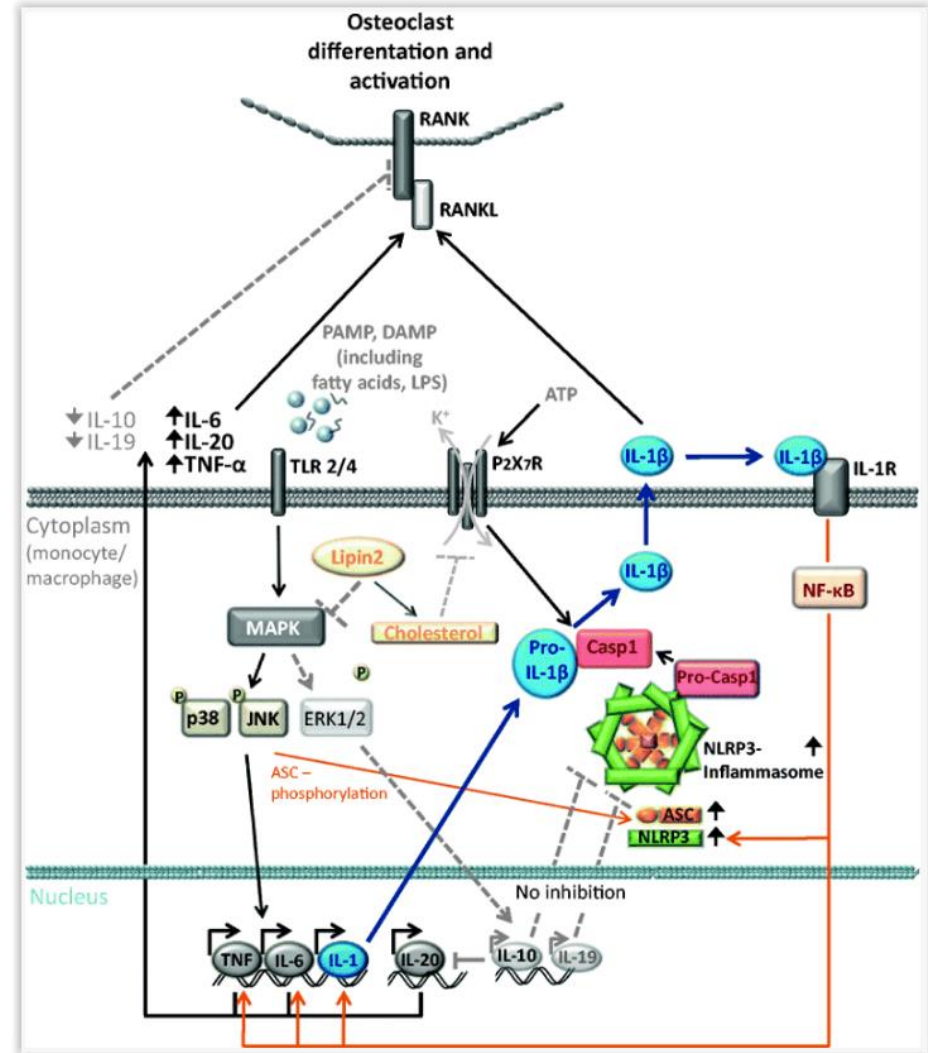
↑ IL1 β , TNF α & IL6

Ενεργοποίηση φλεγμονοσώματος NLRP3

↑ έκφραση IL1 β

↑ δραστηριότητα οστεοκλαστών

Απώλεια & αναδιαμόρφωση οστού



Hofmann SR et al. *Molecular and Cellular Pediatrics* 2017
Sigrun R et al. *Current Osteoporosis Reports* 2017

Εντόπιση

Κάτω γνάθος(21%)

Κλείδα (23%)

Σπόνδυλοι (21%)

Πύελος (34%)

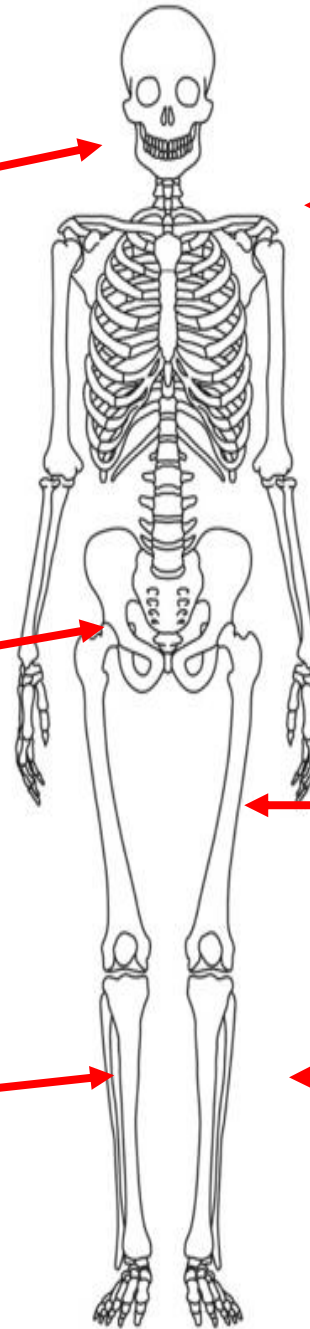
Μηριαίο (29%)

Περώνη (21%)

Κνήμη (41%)

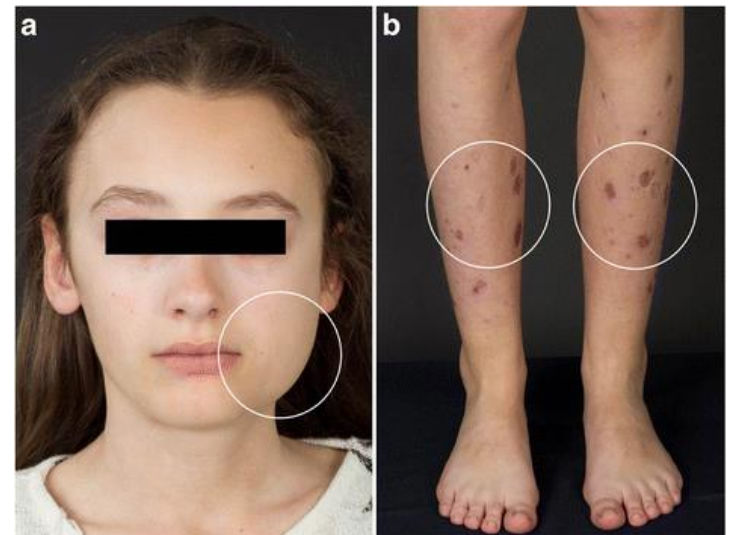
Borzutzky et al. Pediatrics 2012

- Μεταφύσεις και επιφύσεις μακρών οστών, κυρίως των κάτω άκρων
- Κλείδα
- Σπόνδυλοι (κυρίως ΘΜΣΣ)
- Κάτω γνάθος, πλευρές, στέρνο
- Έχει αναφερθεί ταυτόχρονη προσβολή ακόμα και 20 εστιών



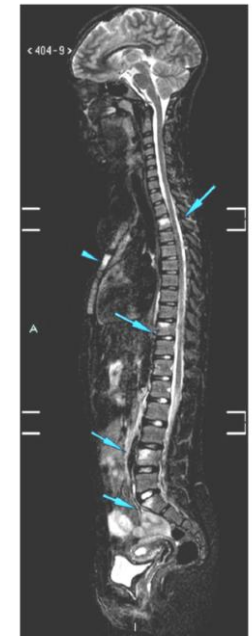
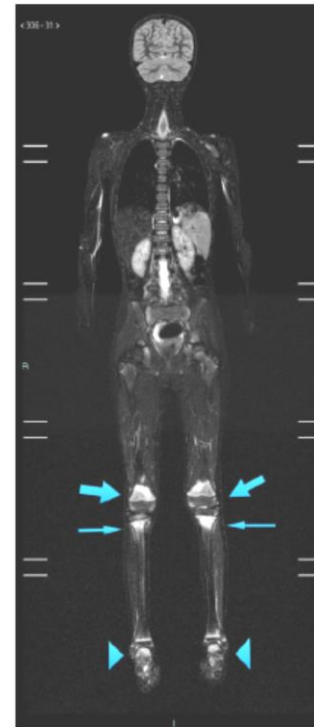
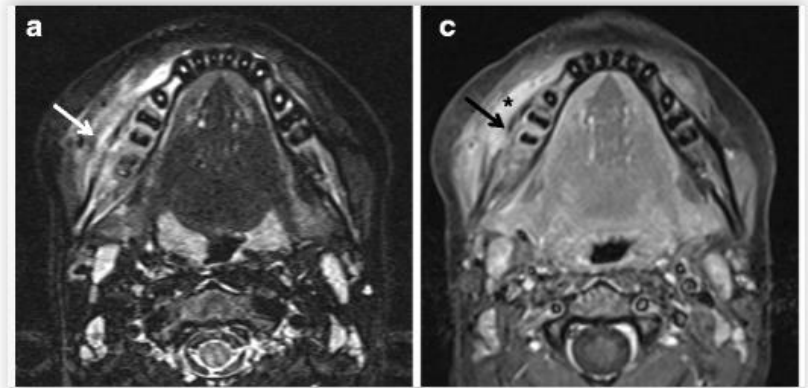
Κλινική εικόνα

- ✓ Ύπουλη έναρξη – πολύ σπάνια αιφνίδια εισβολή
- ✓ Οστικά άλγη (υποτροπιάζοντα επεισόδια)
Επιδείνωση το βράδυ (αφύπνιση)
Μετακινούμενα μέσα στην πορεία του χρόνου
- ✓ Ευαισθησία ή/και οίδημα στην περιοχή,
περιορισμός της κινητικότητας
- ✓ 1/3 ασθενών: πυρέτιο



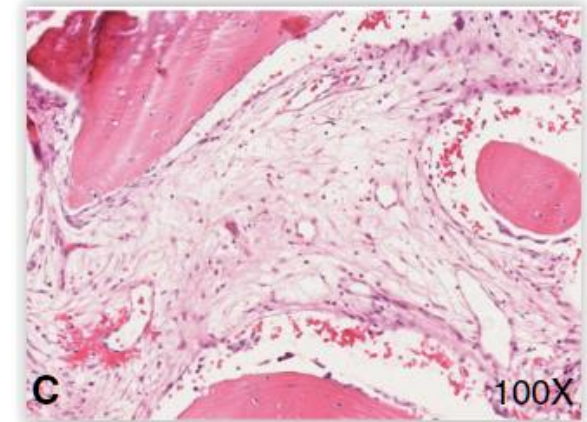
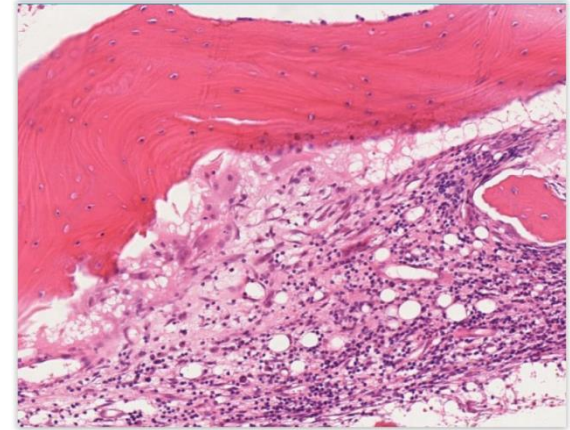
Απεικόνιση

- **Α/α πάσχουσας περιοχής**
 - Ουδέν κατά τα αρχικά στάδια
 - Εικόνα οστεόλυσης κοντά στην αυξητική πλάκα των μακρών οστών χωρίς περισοτική αντίδραση ή
 - Σκληρυντικά στοιχεία στη φάση της επούλωσης
- **Σπινθηρογράφημα οστών**
 - Εντοπισμός ασυμπτωματικών εστιών
- **Ολοσωματική MRI: η πιο ευαίσθητη μέθοδος**
 - Χρήσιμο εργαλείο για:
 - τον εντοπισμό της κατάλληλης θέσης για βιοψία
 - την παρακολούθηση της πορείας νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία



Εργαστηριακά ευρήματα

- ✓ Συνήθως φυσιολογικός WBC, ΤΚΕ και CRP
- ✓ Έξαρση της νόσου → ήπια λευκοκυττάρωση, ήπια
↑ ΤΚΕ και CRP (2/3 ασθενών)
- ✓ κ/α αίματος, οστικής βλάβης: αρνητική
- ✓ Πιθανή ↑ TNF-α και IL6
- ✓ Υπό διερεύνηση διάφοροι **βιοδείκτες** (IL-1RA, IL-2R, IL-12, MCP-1, MIP-1b, RANTES & eotaxin)
- ✓ Βιοψία: Διήθηση από ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και πλασματοκύτταρα



Κριτήρια Jansson

TABLE 2. Proposed major and minor diagnostic criteria of NBO

Major diagnostic criteria	Minor diagnostic criteria
1. Radiologically proven osteolytic/-sclerotic bone lesion	A. Normal blood count and good general state of health
2. Multifocal bone lesions	B. CRP and ESR mildly-to-moderately elevated
3. PPP or psoriasis	C. Observation time longer than 6 months
4. Sterile bone biopsy with signs of inflammation and/or fibrosis, sclerosis	D. Hyperostosis
	E. Associated with other autoimmune diseases apart from PPP or psoriasis
	F. Grade I or II relatives with autoimmune or autoinflammatory disease, or with NBO

NBO is confirmed by two major criteria or one major and three minor criteria.

Table 2. Optimal multivariable logistic regression model for calc

Risk factor	Logistic regression coefficient	Score coefficient
Normal blood cell count	4.40	13
Symmetric lesions	3.40	10
Lesions with marginal sclerosis	3.29	10
Normal body temperature	3.01	9
Vertebral, clavicular, or sternal lesions	2.63	8
Radiologically proven lesions ≥ 2	2.39	7
CRP ≥ 1 mg/dl	1.93	6
		63

Score ≥ 39 → διάγνωση CNO με θετική προγνωστική αξία 97% & ευαισθησία 68%

Κλινικό score Roderick

Παρουσία τυπικής κλινικής & ακτινολογική εικόνας ΣΥΝ ένα από τα δύο κριτήρια

Κριτήριο 1: περισσότερα από ένα οστά (ή με κλείδα μόνο) χωρίς σημαντική αύξηση της CRP (CRP < 30 g / L).

Ή

Κριτήριο 2: Σε μονοεστιακή νόσο (εκτός από την κλείδα) ή CRP > 30 g / L, με βιοψία οστού που εμφανίζει ενδείξεις φλεγμονής (κύτταρα πλάσματος, οστεοκλάστες, ίνωση ή σκλήρυνση) χωρίς βακτηριακή ανάπτυξη ενώ δεν βρίσκεται σε θεραπεία με αντιβιοτικά.

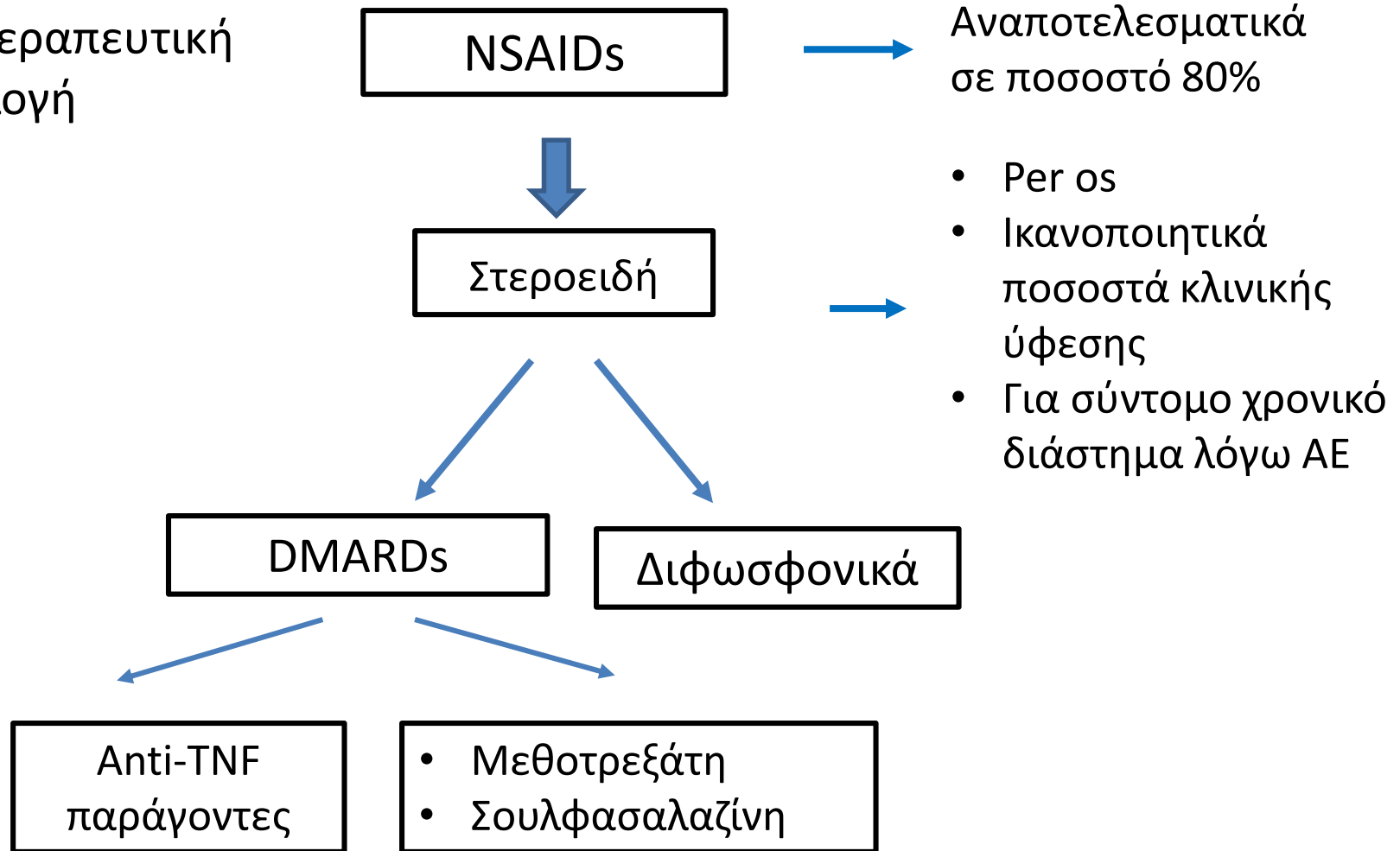


Θεραπευτικοί στόχοι

- Ανακούφιση συμπτωμάτων
- Ελάττωση επεισοδίων υποτροπής
- Αποφυγή οστικών παραμορφώσεων
- Επίτευξη οστικής επούλωσης
- Αποφυγή επιβράδυνσης σωματικής αύξησης
- Βελτίωση ποιότητας ζωής

Αντιμετώπιση

1^η θεραπευτική
επιλογή



Διφωσφονικά

- >50 case reports και case series
- Κυρίως **παμιδρονάτη**
- Ισχυροί αναστολείς της οστεοκλαστικής δραστηριότητας
- Σχήμα: 3ήμερο σε μηνιαίες δόσεις ή τριμηνιαίες
- Ποικίλου βαθμού ανταπόκριση:
 - Κλινική (μέσα στις πρώτες ημέρες) και απεικονιστική βελτίωση (80%)
 - Σε υποτροπές της νόσου → επανάληψη σχήματος
- Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:
 - Κατάγματα
 - Οστεονέκρωση της γνάθου
 - Διαταραγμένο οστικό remodeling

Εκτίμηση βελτίωσης/έκβασης νόσου κατά PedsCNO

Παράμετροι PedsCNO

- ✓ Πόνος
- ✓ Σφαιρική αξιολόγηση γιατρού
- ✓ No βλαβών στην MRI
- ✓ Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ζωής (CHAQ) &
- ✓ ΤΚΕ

PedsCNO 30, 50 και 70:

βελτίωση $\geq 30\%$ (50%, 70%) $\geq 3/5$ παραμέτρους
χωρίς επιδείνωση $> 30\%$ σε 1/5 (υπόλοιπες)

Αντιμετώπιση περιπτώσεων

1^{ης} & 2^{ης} περίπτωσης :

Πρεδνιζολόνη (1 mg/kg) για 1 μήνα

Μεθοτρεξάτη SC (15 mg/m²)

8 μήνες μετά τη διακοπή της Μεθοτρεξάτης & 2 μήνες μετά τη διακοπή των στεροειδών

Υποτροπή



Adalimumab → Ύφεση

3^η: Για 18 μήνες από την έναρξη νόσου: ΜΣΑΦ

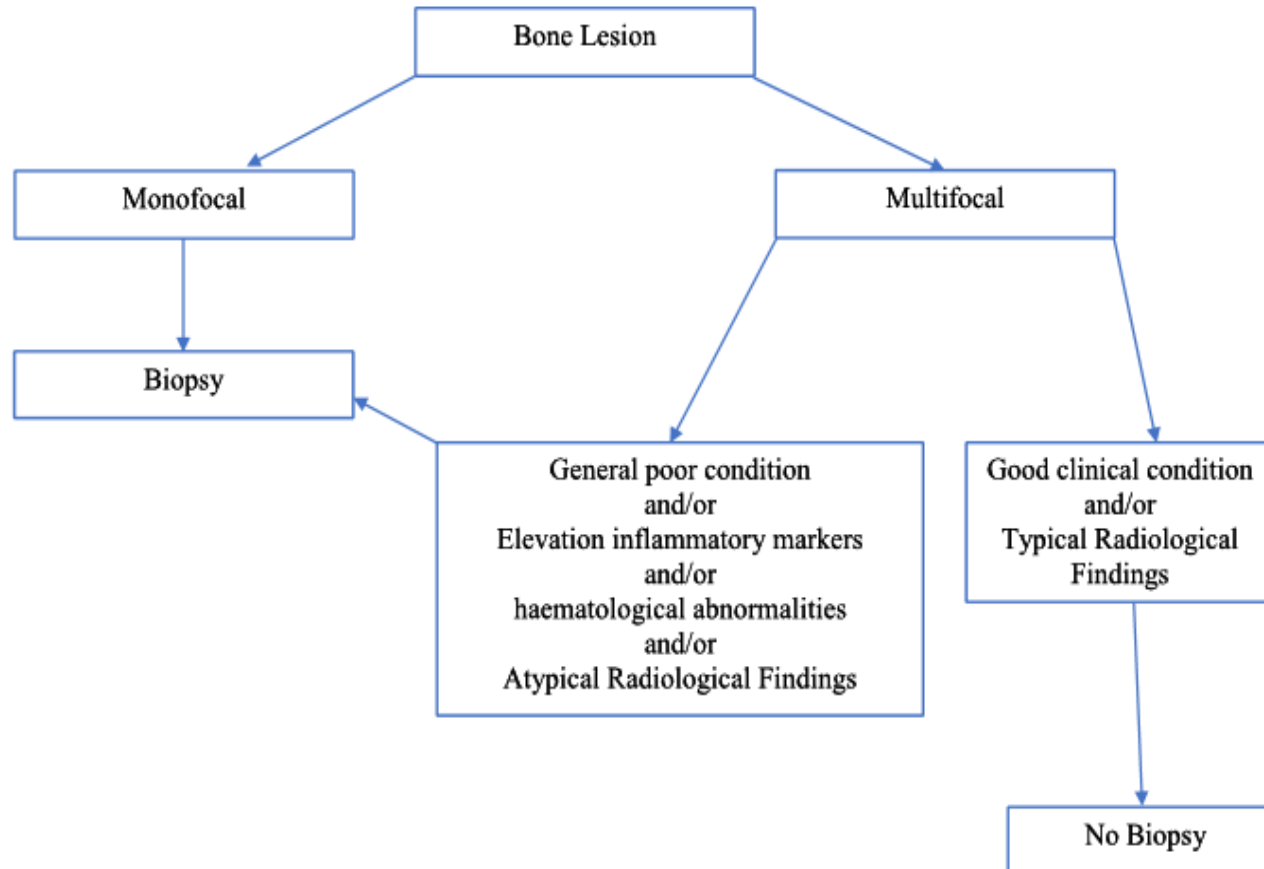


στεροειδή → ύφεση

Σε νέα υποτροπή → Μεθοτρεξάτη

Ύφεση υπό αγωγή: 12 μήνες

Ενδείξεις βιοψίας



Πορεία-Επιπλοκές

- Πορεία με εξάρσεις και υφέσεις
- Αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια
- Remodelling οστών
- Μακροπρόθεσμες επιπλοκές:
 - Κατάγματα σπονδύλων λόγω συμπίεσης
 - Κύφωση – σκολίωση
 - Πρόωρη σύγκλειση επιφύσεων
 - Οστικές παραμορφώσεις → χρόνιος πόνος
 - Εξέλιξη σε σπονδυλοαρθροπάθεια
- Φτωχή ποιότητα ζωής (50%)
- Επιμένει και στην ενήλικη ζωή σε 25-50% των ασθενών

Τακτικό follow - up



Ολοσωματική MRI

Κάθε 3-6μήνες τον πρώτο χρόνο

- Εντοπισμός νέων βλαβών
- Έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Ακολουθώς ανά έτος

M. TRAXANA
C. PILKINGTON
P. WOO

*Χρόνια υποτροπιάζουσα
πολυεστιακή οστεομυελίτιδα στα παιδιά.
Υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία;*

*Great Ormond Street Hospital For
Children, NHS Trust (GOS),
London, UK*

13 περιπτώσεις και η εμπειρία εμπλουτίζεται....

7th Meeting of the International Mediterranean Society of Orthopaedic Surgery,
March 22-24 2018, Thessaloniki, Greece

Ασθενείς (Θ:Α)	19 (14:5)
Μέση (x) ηλικία στην έναρξη νόσου (έτη)	10.4
Λανθάνων χρόνος ως τη διάγνωση (μήνες, x)	6.5
Κλινικές εκδηλώσεις Φλεγμονώδης πόνος (πολυεστιακός) Οίδημα Πυρετός	19/19 (17/19) 8 /19
Οστικές αλλοιώσεις (scan& MRI) Σπόνδυλοι Στέρνο± πλευρές Μηριαίο Κνήμη Περώνη Λαγόνια Αρθρώσεις: Ιερολαγόνιες Ισχία Ποδοκνημικές Άκροι πόδες, δάκτυλα ποδιών	5 /19 4 /19 10 /19* 2 /19 5 /19 6 /19 7 / 19 9 / 19 4 /19 6/19

Προηγηθείσα λανθασμένη διάγνωση:

- Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (3/19)
- Κακοήθεια (2/19)
- Πρωτοπαθές οστικό οίδημα μυελού (1/19)
- Λοιμώδης σπονδυλίτιδα (1/19)

“Jansson” Score Μέση τιμή > 39 ≤ 39	47.11 16/19 3/19
Δείκτες φλεγμονής Αυξημένη ΤΚΕ Αυξημένη CRP	12/19 10/19
Θεραπευτική απόκριση Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη Μεθοτρεξάτη Μεθοτρεξάτη+ αντι-TNF	2 /19 16 /19 11 /19

Μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,5 έτη

Οκτ 2018: 21 περιπτώσεις στο ΠΑΡΚΑ

Take home message

- ✓ Σπάνιο αυτοφλεγμονώδες νόσημα σε παιδιά και εφήβους
- ✓ Ύπουλα συμπτώματα και συχνά υποδιαγιγνώσκεται
- ✓ Διάγνωση εξ αποκλεισμού
- ✓ Ολοσωματική MRI: μέθοδος εκλογής για αποκάλυψη βλαβών & παρακολούθηση της δραστηριότητας νόσου
- ✓ Προσοχή σε αρχική μονήρη βλάβη → αποκλεισμός κακοήθειας(βιοψία)
- ✓ ΜΣΑΦ: θεραπεία πρώτης γραμμής.
- ✓ Επί ανθεκτικότητας: στεροειδή, DMARDs, TNF-α αναστολείς και διφωσφονικά
- ✓ Η πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση δεν έχει ακόμη καθοριστεί



Ευχαριστώ για την προσοχή σας