

A CASE OF MONONEURITIS MULTIPLEX WITH GIANT CELL ARTERITIS

Behidzhe Sadarzanska-Terzieva

Department of Clinical and Medical-Biological Sciences, Medical University -Sofia, Branch
“Prof. Dr. Ivan Mitev ”-Vratsa, Bulgaria, barolo@abv.bg

Plamen Tsvetanov

Department of Clinical Neurophysiology, Broomfield Hospital Mid Essex Hospital Trust,
Chelmsford CM1 7ET, UK

Silvia Tsvetkova

Section "Preclinical and Clinical Sciences", Faculty of Pharmacy, Medical University-Pleven, Bulgaria,
sborcvet@abv.bg

Abstract: Giant cell arteritis (GCA) is a serious and difficult to diagnose inflammatory vasculopathy that involves large and medium-sized arteries. While the disease may present with blindness or other signs of extracranial vasculitis, symptoms referable to the peripheral nervous system has been reported in 14 % of the patient with GCA.

Temporal artery biopsy is the gold standard test for the diagnosis of GCA, but may not be necessary in patients with typical disease features accompanied by characteristic ultrasound or MRI findings revealing wall thickening caused by inflammation (specificity 78%-100% for ultrasound and 73%-97% for MRI), as in our patient.

A temporal artery biopsy is the gold standard test for the diagnosis of GCA, but it may not be required in patients with typical disease features accompanied by characteristic ultrasound or MRI findings. We report a case of association of the Mononeuritis multiplex with GCA.

Timely diagnosis and initiation of therapy is important because of the risk of vascular ischemic complications due to GCA and subsequent severe disability with serious social and economic consequences.

Keywords: Giant cell arteritis, Mononeuritis multiplex, Polymyalgia rheumatica

СЛУЧАЙ НА МНОЖЕСТВЕН МОНОНЕВРИТ С ГИГАНТОКЛЕТЪЧЕН АРТЕРИИТ

Бехидже Садарзанска-Терзиева

Катедра „Клинични и медико-биологични науки” МУ-София,
Филиал „Проф. Д-р Ив. Митев”-Враца, barolo@abv.bg

Пламен Цветанов

Department of Clinical Neurophysiology, Broomfield Hospital Mid Essex Hospital Trust,
Chelmsford CM1 7ET, UK

Силвия Цветкова

Сектор „Предклинични и клинични науки“, Факултет Фармация,
Медицински университет-Плевен, sborcvet@abv.bg

Резюме: Гигантоклетъчният артериит (GCA) е сериозна и трудна за диагностициране възпалителна васкулопатия, която ангажира големи и средни артерии. Докато заболяването може да се прояви със слепота или други признаци на екстракраниален васкулит, симптоми, отнасящи се до периферната нервна система, са докладвани при 14% от пациентите с GCA.

Биопсията на темпоралната артерия е златният стандартен тест за диагностициране на GCA, но може да не е необходима при пациенти с типични характеристики на заболяването, придружени от характерни ултразвукови или ЯМР находки, разкриващи удебеляване на стената, предизвикано от възпаление (специфичност 78%-100% за ултразвук и 73%-97% за MRI), както е и при нашия болен. Ние съобщаваме за случай на асоцииране на мононевритния мултиплекс с GCA. Поставяне на диагнозата и започване на терапия е важно, поради риск от съдови исхемични усложнения, дължащи се на GCA и последващата тежка инвалидизация със сериозни социални и икономически последици.

Ключови думи: Гигантоклетъчният артериит, Множествен мононеврит, Ревматична полимиалгия

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Гигантоклетъчният артериит (GCA) е сериозна и трудна за диагностициране възпалителна васкулопатия, която ангажира големи и средни артерии, с потенциално животозастрашаващи последици, включително руптура на съд, аневризми, слепота и инсулт (Dasgupta et al., 2010, p.1594). Диагнозата често се забавя поради неспецифични в началото симптоми като неразположение, загуба на тегло, депресия и умора (Prior et al., 2017, p.120). Класическите симптоми включват: главоболие, чувствителност на скалпа, необясним фебрилитет, болка в челюстта при дъвчене, зрителни промени (замъгляване, двойно виждане или слепота) и ревматична полимиалгия (Bienvenu et al., 2016, p.154).

Ревматична полимиалгия (PMR) е периартикуларен възпалителен процес, проявяващ се като болка и скованост във врата, раменете и тазовия пояс. Около една трета от пациентите имат фебрилитет с неизвестен произход, суха кашлица, синдром на Рейно, анемия и мононевропатия мутиплекс (Gonzalez-Gay, 2004, p. 289).

Мононевропатия мутиплекс (ММ) е вид периферна невропатия, която обединява група от симптоми. Те включват изтръпване, мравучкане, необичайни усещания (дизестезии), хипестезии, екстензорна слабост на крака или китката, обикновено свързана с некротизиращ артериит на малки и средни артерии (Mukhtyar, 2009, p.318).

В даден момент 5-15% от пациентите с PMR имат диагноза GCA. Около 50% от пациентите с GCA имат симптоми на PMR (Younger, 2019, p.335). Среща се само при възрастни, обикновено над 50-годишна възраст, при жените повече от мъжете и при белите повече от небелите (Crowson, 2011, p.633). Патофизиологията на PMR и GCA не е напълно изяснена, но двете състояния могат да бъдат свързани и често се появяват едновременно (Duhaut et al., 1999, p.361; Purro et al., 2014, p.248).

Изясняването на патогенетичните механизми и по-доброто дефиниране на клиничните подгрупи са първите стъпки към по-добро разбиране на болестта и по-задълбоченото използване на съществуващите и бъдещи терапевтични възможности (Bond et al., 2022, p.1).

2. ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 68 г. жена, при която заболяването започва в края на мес. ноември 2020 г. с общо неразположение, болки в темпоро-мандибуларна става и долна челюст. Постепенно се появило силно темпорално и окципитално главоболие, по време на което напипвала подкожни „възелчета“ в областта на вежди, чело и капилициум (фиг.1). След около месец се добавил оток на дясна лицева половина, болка в рамене, шия. Главоболието продължило със засилване във вечерните часове и нощно време. Многократно регистрирани повишени стойности на CRP от 45 до 93, СУЕ до 70, левкоцити до 15.2 g/l.

Фиг. 1. Изображение на уплътнената лява темпорална артерия



Консултирана с УНГ, стоматолог, гастроентеролог и нефролог. Изключено заболяване на урогенитална, отделителна и храносмилателна система. Осъществен КАТ на корем, гр. кош, ЯМР на глава-б.о. Сменени няколко антибиотици, НСПВС, аналгетици и екстракция на зъб - без ефект. Консултирана с ревматолог и изказано съмнение за Ревматична полимиалгия. След включване на 3 таблетки Медрол, намаляла болката, лек спад в острофазовите показатели.

През януари 2021 г. главоболието и болките в шията и ръцете се засилили, особено нощем, имала обилно изпотяване и загуба на тегло (4кг). На фона кортикостероид (КС) и антибиотик на 06.02.2021 г. при събуждане установила рязко намалено зрение, поява на „лилави петна“. Приета в НО със съмнение за съдов инцидент. Установено силно покачване на CRP до 170, СУЕ до 70, левкоцити до 18.2 g/l. Консултирана с пулмолог, инфекционист, кардиолог, имунолог и хематолог. Проведени хемо - урокултури,

ехокардиография, серумна електрофореза, КАТ на глава и бял дроб. Изключени съдов, обемен процес, ТБК, бруцелоза, лаймска болест, туларемия, ендокардит и мултиплен миелом. Лекувана с КС 120 мг. Първите дни с подобрение, после - не. Появил се световъртеж, причерняване и колапс. Намален КС (120-100-80-60). Изписана с CRP 120 и КС за дома с намаляване на 7 дни с 2 мг. с Дг - ревматична полимиалгия.

При намаляване на дозата на КС, се появила мускулна слабост и нестабилност при ходене. Болките в ръцете и главоболието продължили. Началото на март месец се появила болка по страничната повърхност на левия крак, изтръпване по вътрешната повърхност на лява ръка към 4 и 5 пръст. След 1 седмица болката се прехвърлила в дясната.

На 15.03.2021 при ставане от сън усетила, че не може да стъпва добре с двата крака. Дясната ръка била с вяла пареза. Хоспитализирана в НО с Дг. Синдром на Гилеи-Баре. Ликвор с леко увеличен белтък 0,6 g/l. Лекувана с Имуновенин 6.2 г (5 дни по 5 амп.). Добро възстановяване на парезата в ръката, но болките в ръцете и краката, изтръпването на ходилата и пръстите на ръцете продължили.

Мес. април 2021г. силна болка в десния крак продължила цялата нощ и при събуждане невъзможност да движи дясно стъпало.

Постъпва на 22.04.2021 в УМБАЛ „Александровска“ с Дг. Множествен мононеврит. Изследван ликвор, който бил с нормални биохимични показатели, електрофореза. Била установена ДНК на херпес вирус, по повод на което е проведен интравенозен курс с ганцикловир и кортикостероид.

Юни 2021 г. в Ревматологична клиника поставена Дг. Ревматична полимиалгия, вероятен гигантоклетъчен артрит с тежък множествен мононеврит. Провежда ежемесечни пулс терапии със КС и азатиоприн по схема. При последната хоспитализация през мес. август установени лабораторни и ултразвукови данни за стеатозен хепатит. Преценено спиране на азатиоприн и включване на моноклонално антитяло.

Проведени няколко ЕМГ в различни болници:

Първото ЕМГ от февруари месец 2021г. с данни за сензо-моторна аксонална полиневропатия на долни крайници. През април 2021 г. ЕМГ с данни за сензо-моторна аксонална полиневропатия на долни крайници с за активна дегенерация. Установява се и аксонална мононевропатия на n. ulnaris sin. Ново ЕМГ от май 2021 г. с данни за периферно-стволова увреда на сетивните и двигателни влакна на множество периферни нерви от предимно аксонален тип.

Проведено поредно ЕМГ през август 2021 г. с данни за mononeuropathia multiplex с тежка аксонална увреда на fibularis dex и n. ulnaris sin с активна денервация, частична за n. tibialis dex et n. peroneus sin. Лека за Snap n. suralis et snap n. medianus с асиметрия.

3. МЕТОДИ

На пациентката са направени следните изследвания:

Обрзани изследвания:

- ЯМР на гл. мозък-данни и глиозни промени в мозъка с давност, в ДД васкулит.
- МР данни за атрофия на оптичните нерви.
- ОСТ – почти пълна атрофия на зр. нерви, предимно в слоя на ганглийните клетки, може да се предположи десцендентна атрофия.
- КАТ на глава: единични глиозни промени от съдов х-р. Липсват КАТ данни за обемен процес или съдов инцидент.
- КТ на шия - Шийна остеохондроза с диск-остеофит комплекс C5-C6.
- КТ на гр. Кош: пневмофиброза, емфизем. Остеопороза с компресионни фрактури на телата на Th6, 7, L1, 2 и L5. Липсват КТ данни за обемен или възпалителен п-с в белия дроб, абдомена и малкия таз.
- Абдоминална ехография, на щитовидна жлеза-б.о.
- Трансвагинална ехография-б.о.
- Ехокардиография-б.о.
- Абдоминална аортография и клонове – атеросклероза на коремната аорта, без дисекция или аневризмални разширения по хода на съдовете.
- СТ-ангиография, не се откриват данни за възпалителни промени в разклоненията на аортата, без ултрасонографски данни за васкулит на екстракраниалните клонове на каротидните артерии. Отчита се добър ефект от КС лечение.
- РЕТ/СТ повишена метаболитната активност по хода на големите артериални съдове на горни, долни крайници двустранно и торакс, въпреки липсата на сигнификантно повишена метаболитна активност (на фона на терапия) и предвид дифузия характер на клиничните симптоми, описаните промени могат да се свържат със системно заболяване – васкулитни промени на големите съдове.

- КМБ - периферен нерв с пери- и епиневрални възпалителни инфилтрати от лимфоцити и единични неутрофили, разположени около капиляри и малки венули. Микрополивакулит, разновидност на нодозния полиартериит.

Лабораторни изследвания:

- Квантиферонов тест –отрицателен
- Лаймска болест (имуноблот) – отрицателен
- Бруцелоза, Q-треска – отрицателен
- CMV IgM - отрицателен, CMV IgG 133.00 UI/ml (реф. До 12), EBV IgM – отрицателен, EBV VCA IgG>750 (реф. До 20).
- Електрофореза на серумни протеини – в норма.
- Изследвани хуморален имунитет, щитовидни хормони, туморни маркери
- СА 19-9 СЕА, хепатитни маркери - в норма.
- ANA профил, anti PCNA 10 (реф. до 6, 6-10 сива зона).
- ANA скрининг ИИФ (HEp2-клетки) 1:320. (Титър >1:160 положителен), ANCA –отр. Серумен IgA; серумен IgG-серумен IgM-в референтни граници.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

При докладваният от нас случай на 68 жена, симптомите на краниален GCA включват клинични исхемични симптоми (загуба на зрение, челюстна клаудикация), силно локализирано главоболие, полимиалгия ревматика, редукция на тегло, подкрепени от лабораторни тестове като значително повишен CRP, СУЕ и инструментални методи - обстойно очно изследване, оптична кохлеарна томография, потвърждаваща предна исхемична невропатия.

Не е извършена биопсия на темпоралната артерия, защото опасността от загуба на зрение и тежката неврологична симптоматика, наложиха започването на лечение с високи дози КС (Duhaut et al., 1999, p.361), веднага след суспекцията за GCA (Guerava et al., 2018, p.25). СТ ангиографията не потвърди GCA, но както е известно, неговата чувствителност намалява след лечение с кортикостероиди (Mukhtyar, 2009, p.318; Stone et al., 2017, p.317). Проведената PET / СТ установи признаци на активно възпаление и последващо съдово увреждане в аортата и проксималните клонове на артериите. PET-СТ се очертава като ценен диагностичен инструмент при пациенти със съмнение за GCA, съчетавайки силните страни на функционалното и структурното изобразяване (Gerald et al., 2019, p.347; Bienvenu et al., 2016, p.154; Puppo et al., 2014, p.248).

Появата на тежък множествен мононеврит с прогресия в следващите месеци и постепенно обхващане на нови периферни нерви, е характерна при увреда на съдове със среден и малък калибър. Засягането на периферната нервна система, както е при пациентката ни, е много рядко при GCA (Guerava et al., 2018, p.25), затова в диференциално диагностичен план се обсъди панартериитис нодоза с множествен мононеврит, заради резултата от кожно - мускулната биопсия с данни за възпалителни инфилтрати в малките съдове, в периневриума и епиневриума.

GCA с множествен мононеврит може да е съвпадение, но не може да се изключи обща имунологична патогенеза, вероятно базирана на зависим от клетъчните Т клетки механизъм. Инфекциозни агенти като вирус могат да бъдат причина за появата и на двете заболявания (Duhaut et al., 1999, p.361).

Стратегията за лечение на пациента бе да започне тоцилизумаб (Stone et al., 2017, p.317) и постепенно да се намалят КС, която беше ефективна и до ноември 2022 г., нямаше нова неврологична симптоматика, отчете се стабилизация на лабораторните показатели CRP, СУЕ.

В началото на януари 2023 г. се появи лека екстензорна слабост на дясна китка и пръсти. Към март 2023 г. перзистира намалено зрение, вяла асиметрична квадрипареза: флексорна слабост на ръцете, подчертана за лява китка и пръсти, екстензорна за дясна ръка, тежка екстензорна слабост на дясно стъпало и пръсти, вяло-паретична походка с 2 помощни средства, затруднено самообслужване, налагащо постоянна необходимост от чужда помощ.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трябва да се избягва забавяне на диагнозата, поради риск от съдови исхемични усложнения, дължащи се на GCA, с тежки социално-икономически последици.

Прилагането на моно-клонално антитяло (Тоцилизумаб) потвърждава докладваното в литературата увеличение на пациентите в ремисия след едногодишно лечение и позволява намаляване на общите количества кортикостероиди и техните нежелани странични ефекти.

ЛІТЕРАТУРА

- Bienvendu B, Ly KH, Lambert M, et al. (2016). Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne*. 37:154
- Bond, M., Al. omelleri et al. (2022). Looking ahead: giant-cell arteritis in 10 years time. *SAGE journals*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. Vol. 14: 1-20, <https://journals.sagepub.com/doi/pdf>
- Clinical Key. (2021). Giant cell arteritis, Elsevier Point of care. Updated 24 mar
- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. (2011). The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 63:633
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. (2010). BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford). 49:1594
- Duhaut P et al. (1999). Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatic and viral hypotheses: a multicenter, prospective case control study. *J Rheumatology*. 26:361-9
- Gerald DM et al. (2019). Minimally invasive procedures. In: Hochberg MC et al, eds: *Rheumatology*, 7th ed. Elsevier:347-51
- Gonzalez-Gay MA. (2004). Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 33(5): 289-93
- Guerava M et al. (2018). Recent advances in giant cell arteritis. *Curr Rheumatology Rep*. 20(5):25
- Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. (2009). EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 68:318
- Prior JA et al. (2017). Diagnostic delay for giant cell arteritis – a systemic review and meta-analysis. *BMC Med*. 15 (1):120
- Puppo C, Massollo M et al. (2014). Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int*. 57 (4):248
- Stone JH et al. (2017). Trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 377 (4):317-28
- Younger DS. (2019). Giant cell arteritis, *Neurol Clin*. 37 (2):335-44