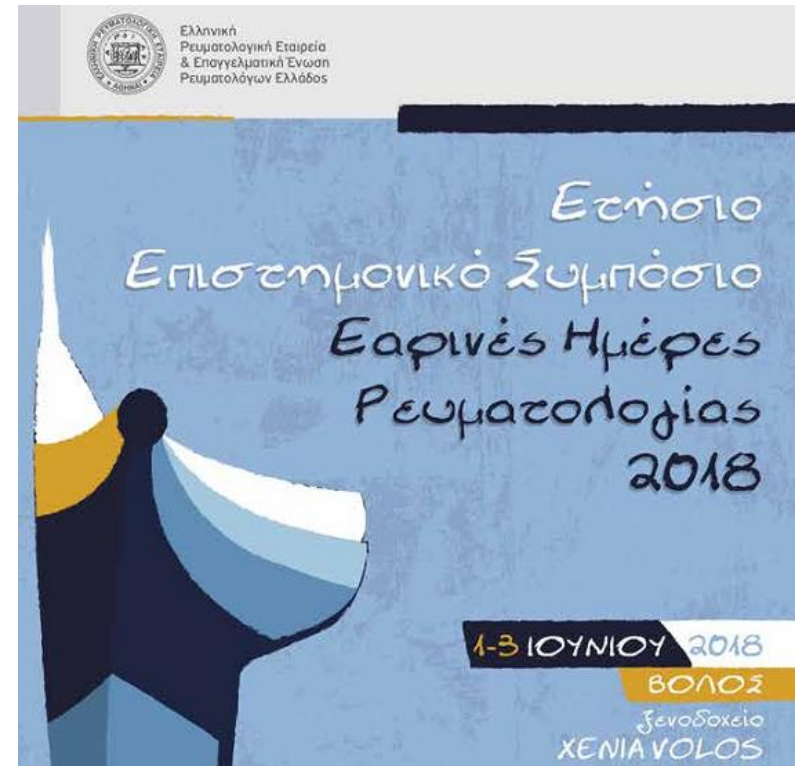


Ινοµυαλγία (state of the art): αιτιοπαθογένεια-διάγνωση-ΔΔ

Δημήτρης Καρόκης
Ρευματολόγος, Πάτρα

Βόλος 1-6-2018



Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

- καμία για αυτήν την παρουσίαση
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
UCB, Menarini, MSD, Novartis, Amgen, BMS

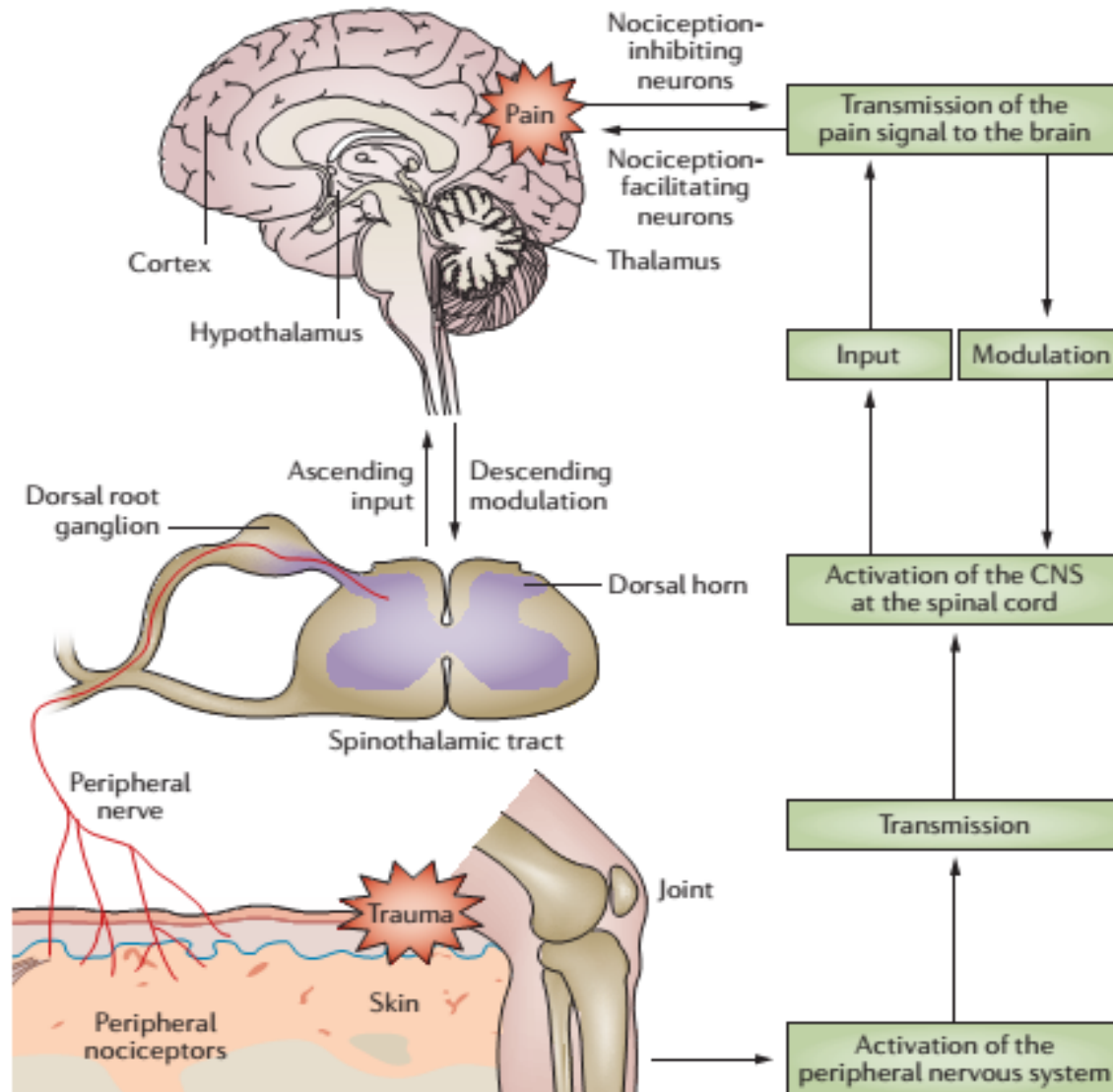
Αιτιολογία-παθοφυσιολογία της ΙΜ

- Δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένες
- Έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι νευροφυσιολογικοί, ορμονικοί, ανοσολογικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Η κεντρική ιδέα είναι ότι πρόκειται για ένα σύνδρομο «κεντρικής ευαισθητοποίησης»
- Σοβαρό ψυχολογικό και κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο

Εκλυτικοί παράγοντες

- Ασθενείς (κυρίως γυναίκες) με συγκεκριμένο τύπο προσωπικότητας
- Σοβαρό στρεσογόνο συμβάν, λοίμωξη
- Ιστορικό ατυχήματος (πιο συχνά ΑΜΣΣ), ιστορικό κακοποίησης
- Ήδη υπάρχουσα κατάσταση χρόνιας πόνου (πχ. ΡΑ, ΑΣ κλπ)

Φυσιολογική οδός αντίληψης του πόνου

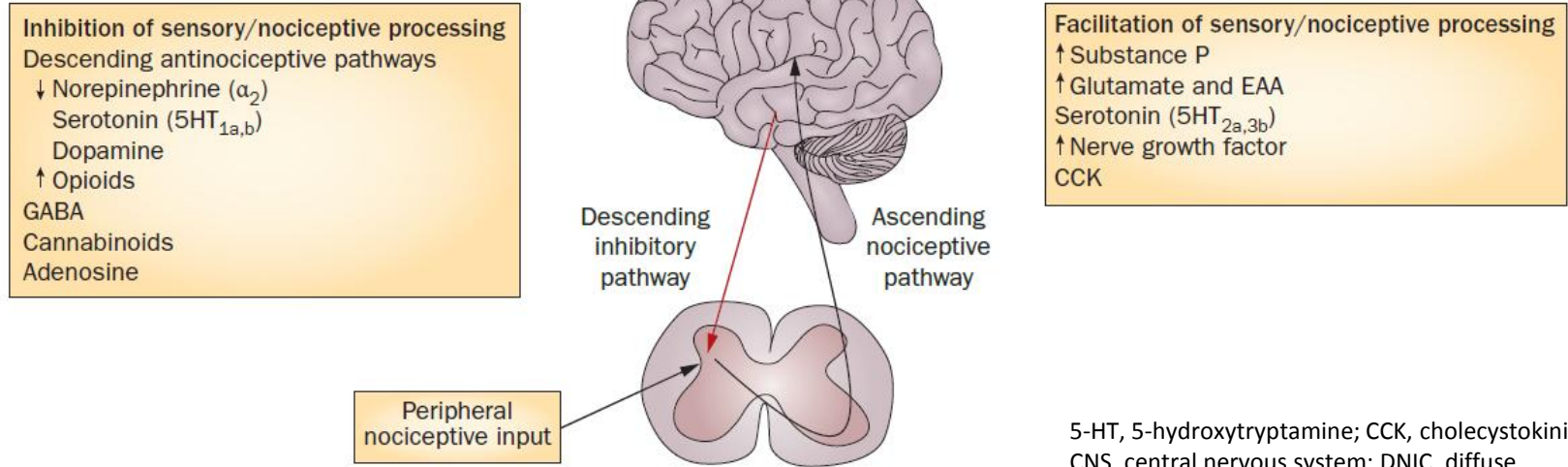


Διαταραχές στην αντίληψη του πόνου στον εγκέφαλο

- Κεντρική ευαισθητοποίηση
- Wind-up και temporal summation στον NM - διαταραχή του κατιόντος ανασταλτικού συστήματος (DNIC)
- Διαταραχή ισοζυγίου νευροδιαβιβαστών:
 - αύξηση διεγερτικών (ουσία P, γλουταμικό, κυταροκίνες, ιντερλευκίνες)
 - ελάττωση κατασταλτικών (GABA, ενδορφίνες, σεροτονίνη κλπ)
- Δομικές και λειτουργικές διαταραχές διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου («νευροφυσιολογική υπογραφή»)

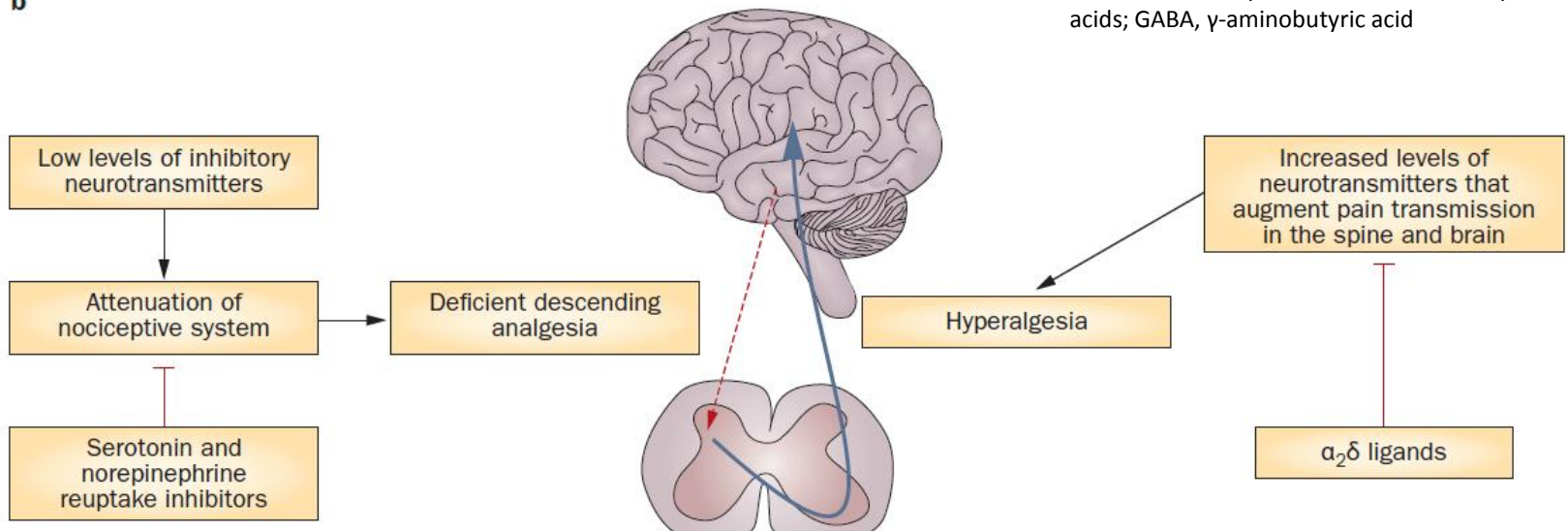
Διαταραχές στην αντίληψη του πόνου στον εγκέφαλο

a



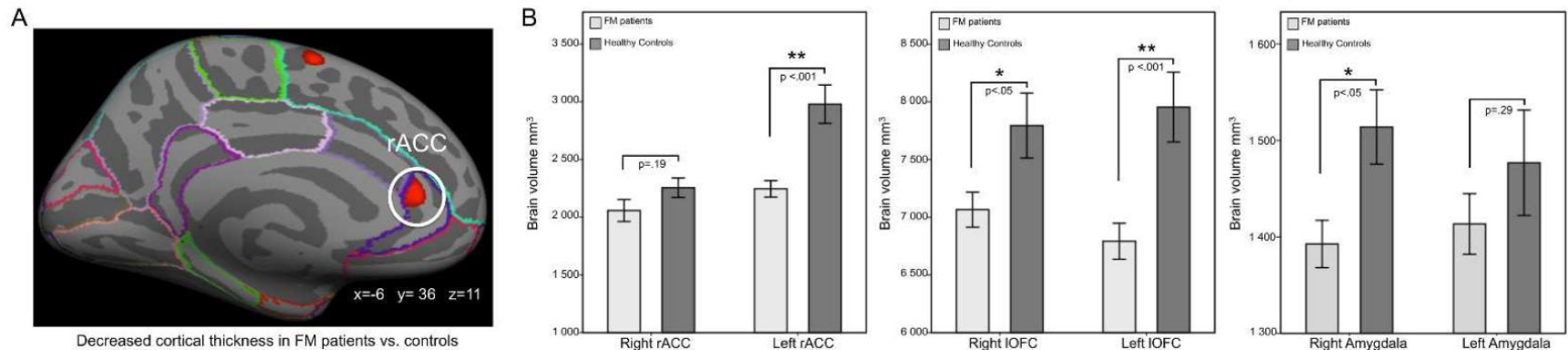
5-HT, 5-hydroxytryptamine; CCK, cholecystokinin; CNS, central nervous system; DNIC, diffuse noxious inhibitory control; EAA, excitatory amino acids; GABA, γ -aminobutyric acid

b



Ευρήματα στην λειτουργική μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου σε ασθενείς με μακροχρόνια ινομυαλγία

Σύγκριση του πάχους του φλοιού και όγκου του εγκεφάλου μεταξύ ασθενών και υγιών

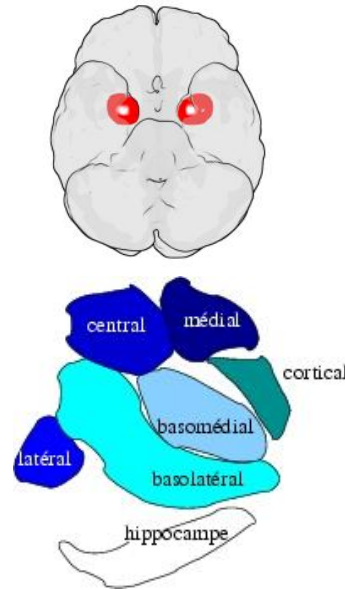


- A) Μέτρηση πάχους του φλοιού έδειξε μικρότερο πάχος της αριστερής rACC στην ινομυαλγία σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες
- B) Μέτρηση του όγκου του εγκεφάλου αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων και στις 3 υπό έλεγχο περιοχές του εγκεφάλου, την ραμφοειδή δεσμιδωτή περιοχή (rostral Anterior Cingulate Cortex (rACC), πλάγιο κογχομετωπιαίο φλοιό (IOFC) και αμυγδαλή

Ινομυαλγία και εγκέφαλος



Πρόσθια δεσμιδωτή περιοχή :
Αντίληψη λάθους,
αντίληψη πόνου,
αίσθηση
καθήκοντος

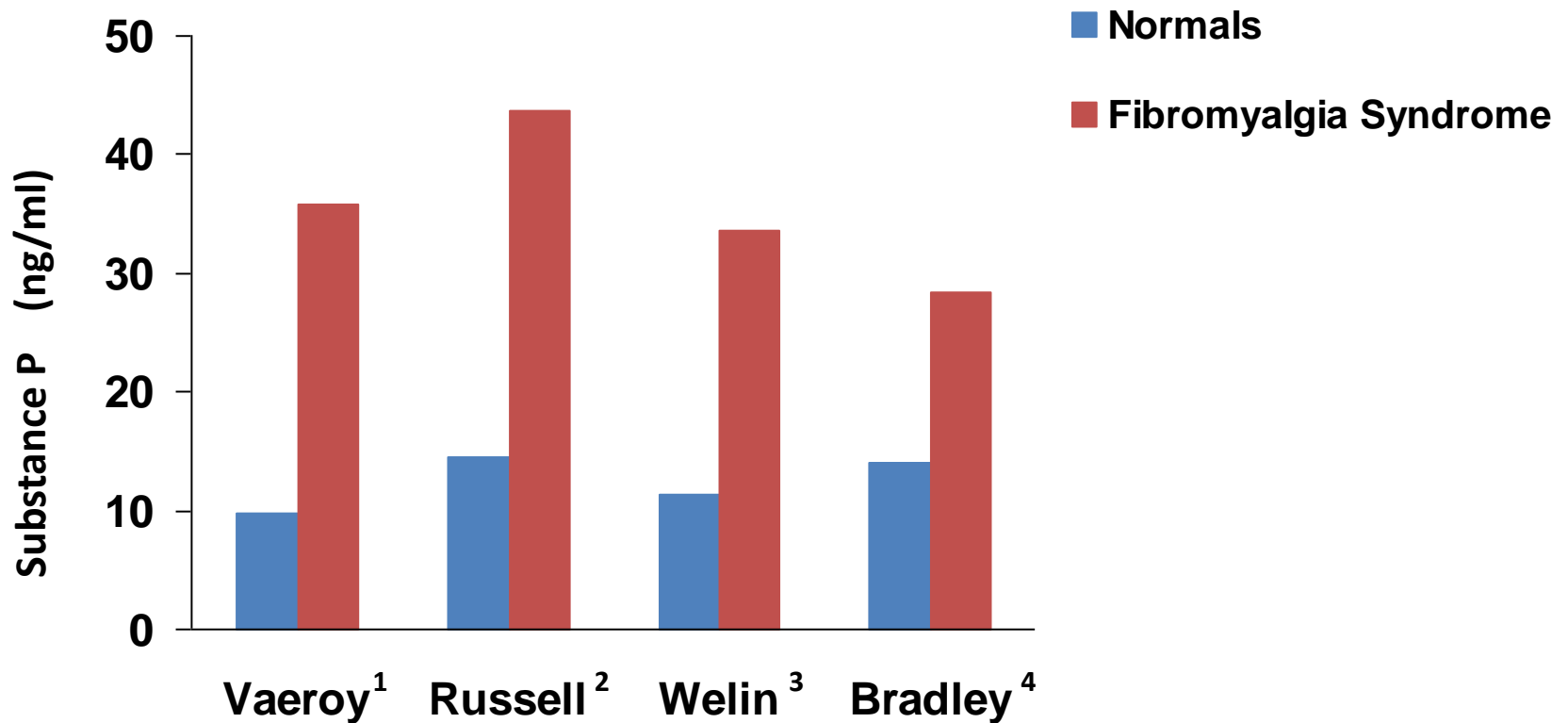


Αμυγδαλή:
Συγκινησιακή
μάθηση, φόβος,
επιθετικότητα,
λήψη αποφάσεων,
σεξουαλικότητα



Μετωποκογχικός φλοιός: Αίσθημα τιμωρίας/ανταμοιβής, προσαρμοστική μάθηση, λήψη αποφάσεων

Η Substance P στο ΕΝΥ ασθενών με ινομυαλγία



1. Vaeroy et al. *Pain*. 1988;32:21-6. 2. Russell et al. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1593-601.
3. Liu et al. *Peptides*. 2000;21:853-60. 4. Bradley and Alarcon. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2731-2.

Περιφερική νευροπάθεια

- Σοβαρές ενδείξεις ότι σε αρκετούς ασθενείς υπάρχουν ευρήματα περιφερικής πολυνευροπάθειας
- Ίσως δικαιολογούν την υπερβολική ευαισθησία των αλγαισθητικών υποδοχέων του δέρματος, τη συνεχή μετάδοση ερεθισμάτων πόνου και τη μη ανταπόκριση στη συνήθη αγωγή
- Δυο τύποι νομυαλγίας????

Κληρονομικοί-γενετικοί παράγοντες

- Μελέτες σε διδύμους και αυξημένη συχνότητα σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΙΜ
- Πολυμορφισμοί διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό και τα μονοπάτια σηματοδότησης του συστήματος σεροτονίνης-κατεχολαμινών, τους υποδοχείς των οπιοειδών, τις CRP-PTPN11-TSPO
- Σχετικός κίνδυνος μέτριας βαρύτητας

Eur J Pain 2009;13:744–750, Arthritis Rheum 2004;50:944–952, Eur J Pain 2013;17:16, Nat Rev Rheumatol 2013; 9:340–350, Nature 2009;461:747–753

Διαταραχές του ύπνου

- Από τα πιο σημαντικά συμπτώματα των ασθενών με ΙΜ
- Ένδειξη δυσλειτουργίας του ΚΝΣ?
- Διαταραγμένος και μη αναζωογονητικός ύπνος
- Προηγείται της εγκατάστασης του πόνου?
- Ο συνδυασμός με πόνο είναι προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης καταθλιπτικής διαταραχής
- Σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΙΜ 3.43 (5.41 για γυναίκες >45 ετών)

Φλεγμονώδεις-ανοσολογικοί μηχανισμοί

- Η ΙΜ κατά τεκμήριο ΔΕΝ είναι φλεγμονώδες ή αυτοάνοσο νόσημα (αρνητικοί δείκτες φλεγμονής, έλλειψη ειδικών αυτοαντισωμάτων)
- Ποια η σημασία των κυτταροκινών? (ιντερλευκίνες, TNFa)
- Γονιδιακοί πολυμορφισμοί (CRP, PTPN11, TSPO)
- Στοιχεία νευρο-φλεγμονωδών διεργασιών στο ΚΝΣ

J Pain Res 2017;10 515–525, Clin Exp Rheumatol 2007; 25:225, Nat Rev Immunol 2014; 14(4): 217–231, Journal of Neuroinflammation 2010;7:27, Nat Rev Rheumatol 2011;7:518, BMC Musculoskelet Disord 2011; 12:245

Δυσλειτουργία αυτόνομου ΝΣ

- Σε ασθενείς με ΙΜ συχνά ορθοστατική υπόταση, διαταραχές καρδιακού ρυθμού, ελαττωμένα επίπεδα κατεχολαμινών
- Το ΑΝΣ σε κατάσταση μόνιμης υπερδιέγερσης (μειωμένη αντίδραση στο στρες, άλλα συμπτώματα όπως παραισθησίες, αλλοδυνία, διαταραχές του ύπνου, άγχος, ξηροστομία, εντερική ευερεθιστότητα κλπ)

Eur J Pain 2007; 11:39, J Psychosom Res 2012; 72:51, Arthritis Res Ther 2007; 9:216-22, J Clin Rheumatol 2009; 15:172

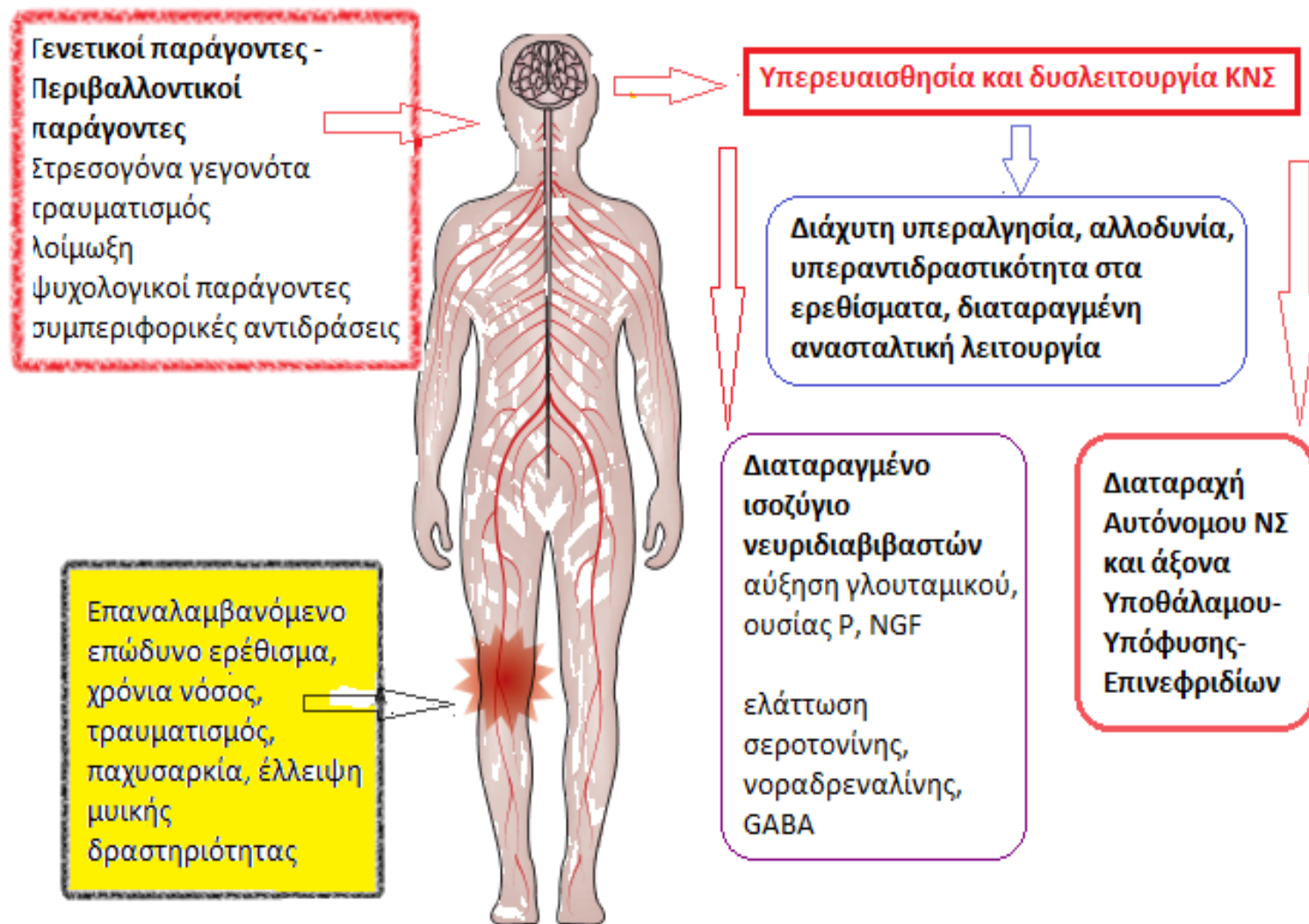
Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

- Χρόνιος πόνος και κατάθλιψη
- Χρόνιος πόνος και άγχος
- Συμπεριφορικοί παράγοντες
- Θυμός, καταστροφική σκέψη, έλεγχος συμπτωμάτων, (αν)αποτελεσματικότητα στις καθημερινές δραστηριότητες...
- Εργασιακές, προσωπικές, κοινωνικές συνέπειες
- Μορφωτικό-οικονομικό επίπεδο

Ο ρόλος της βιταμίνης D

- Αντικρουόμενα αποτελέσματα
- Συσχέτιση επιπέδων με ένταση πόνου?
- Εκτεταμένη παρουσία VDR, 1^α-υδροξυλάσης, VDBP σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου-NM
- Ενδείξεις ότι η έλλειψη βιτD ίσως συμμετέχει στην παθογένεια της IM
- βιτD και διαταραχές του ύπνου
- βιτD και μυικό σύστημα
- Θεραπευτική δράση?

Περίγραμμα παθογένειας ινομυαλγίας



(προσαρμοσμένο από Häuser W., Ablin J., Fitzcharles MA., et al. *Fibromyalgia (Primer)*, 2015. Article number: 15022 doi:10.1038/nrdp.2015.22)

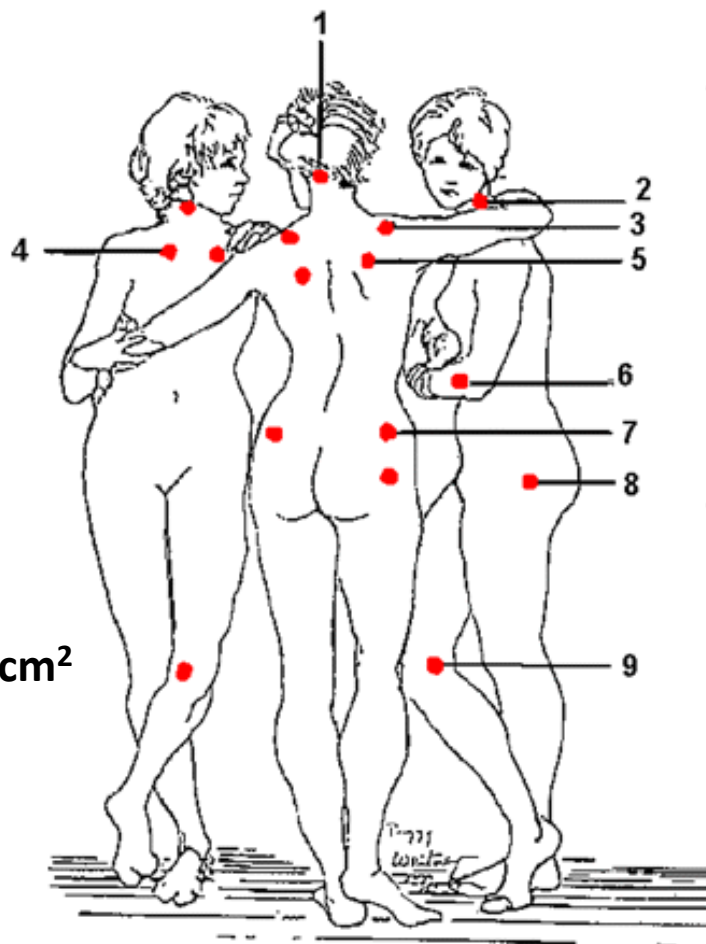
Διάγνωση

- Συμπτωματολογία (ιστορικό)
- Κλινική εικόνα (λεπτομερής κλινική εξέταση)
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων χρόνιου πόνου, διάγνωση συνοσηροτήτων
- Δεν υπάρχει παθογνωμονική διαγνωστική εξέταση
- Μεγάλη καθυστέρηση στη διάγνωση

Διαγνωστικά κριτήρια ACR 1990

- Ιστορικό διάχυτου πόνου για διάστημα >3 μήνες
- Θετικά τουλάχιστον 11 από τα 18 επώδυνα σημεία της ινομυαλγίας

Πίεση 4 kg/cm²



Ευαισθησία 88.4% και ειδικότητα 81.1%

Διαγνωστικά κριτήρια ACR 2010

Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (2010)

Απαιτούνται:

1. Δείκτης Διάχυτου Πόνου (WPI) ≥ 7 και Βαθμολογία Έντασης Συμπτωμάτων (SSS) ≥ 5 ή WPI = 3-6 και SSS score ≥ 9
2. Διάρκεια συμπτωμάτων σε παρόμοιο επίπεδο τουλάχιστον 3 μήνες
3. Δεν υπάρχει άλλο νόσημα που θα μπορούσε να εξηγήσει τον πόνο

Δείκτης Διάχυτου Πόνου (Widespread Pain Index, WPI). Σημειώστε τις περιοχές που ο ασθενής είχε πόνο την τελευταία εβδομάδα. Συνολική βαθμολογία μεταξύ 0 -19.

Ώμος, αριστερά	Αντιβράχιο-χέρι, αριστερά	Ισχίο (γλουτός, τροχαντήρας), αριστερά	Κνήμη-πόδι, αριστερά	Θώρακας
Ώμος, δεξιά	Αντιβράχιο-χέρι, δεξιά	Ισχίο (γλουτός, τροχαντήρας), δεξιά	Κνήμη-πόδι, δεξιά	Κοιλιά
Βραχίονας, αριστερά	Ανώτερη ράχη	Μηρός, αριστερά	Κάτω γνάθος, αριστερά	Τράχηλος
Βραχίονας, δεξιά	Κατώτερη ράχη	Μηρός, δεξιά	Κάτω γνάθος, δεξιά	ΣΥΝΟΛΟ:

Βαθμολογία Έντασης Συμπτωμάτων (Symptom Severity Score, SSS) Μέρος 1^ο. Σημειώστε την ένταση των συμπτωμάτων την τελευταία εβδομάδα. Συνολική βαθμολογία 0-9.

Κόπωση	Μη αναζωογονητικός ύπνος	Γνωσιακές διαταραχές
0=κανένα πρόβλημα	0=κανένα πρόβλημα	0=κανένα πρόβλημα
1=ελαφρά ή ήπια προβλήματα, διαλείποντα	1=ελαφρά ή ήπια προβλήματα, διαλείποντα	1=ελαφρά ή ήπια προβλήματα, διαλείποντα
2=μέτριας έντασης, συχνά	2=μέτριας έντασης, συχνά	2=μέτριας έντασης, συχνά
3=μεγάλης έντασης, μόνιμα, διαταραχή λειτουργικότητας	3=μεγάλης έντασης, μόνιμα, διαταραχή λειτουργικότητας	3=μεγάλης έντασης, μόνιμα, διαταραχή λειτουργικότητας
		ΣΥΝΟΛΟ:

Διαγνωστικά κριτήρια 2010 του ACR. Προσαρμοσμένο από Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken).2010 ;62 (5):607.

Διαγνωστικά κριτήρια ACR 2010

Βαθμολογία Έντασης Συμπτωμάτων (Symptom Severity Score, SSS) Μέρος 2^ο. Σημειώστε ποιο από τα παρακάτω συμπτώματα είχε ο ασθενής την τελευταία εβδομάδα. Προσθέστε τη βαθμολογία του 2^{ου} μέρους (0-3) με τη βαθμολογία του 1^{ου} μέρους και υπολογίστε το σύνολο.

Σπασμός <u>ομφ.</u> κύστης	Εύκολοι μώλωπες	Αϋπνία	Αιμωδίες-μυρμηγκιάσματα	Σπασμοί
Θόλωση όρασης	Κόπωση	Ευερέθιστο έντερο	Άφθες στόματος	Δύσπνοια
Θωρακικός πόνος	Πυρετός	Κνησμός	<u>Επιναστροαλγία</u>	Φωτοευαισθησία
Δυσκοιλιότητα	Συχνουρία	Ανορεξία	Κοιλιακός πόνος ή κράμπες	Προβλήματα μνήμης
Κατάθλιψη	Τριχόπτωση	Απώλεια ή αλλαγές γεύσης	Επώδυνη ούρηση	Έμετοι
Διάρροια	Ναυτία	Έμετοι	Κεφαλαλγία	Συριγμός
Ζάλη	Προβλήματα ακοής	Μυαλγίες	<u>Μυική αδυναμία</u>	Εξάνθημα
Κνίδωση	<u>Raynaud</u>	Ξηροστομία	<u>Ξηροφθαλμία</u>	<u>Οπισθοστερνικό καύσος</u>
<u>Εμβοές</u>				ΣΥΝΟΛΟ:

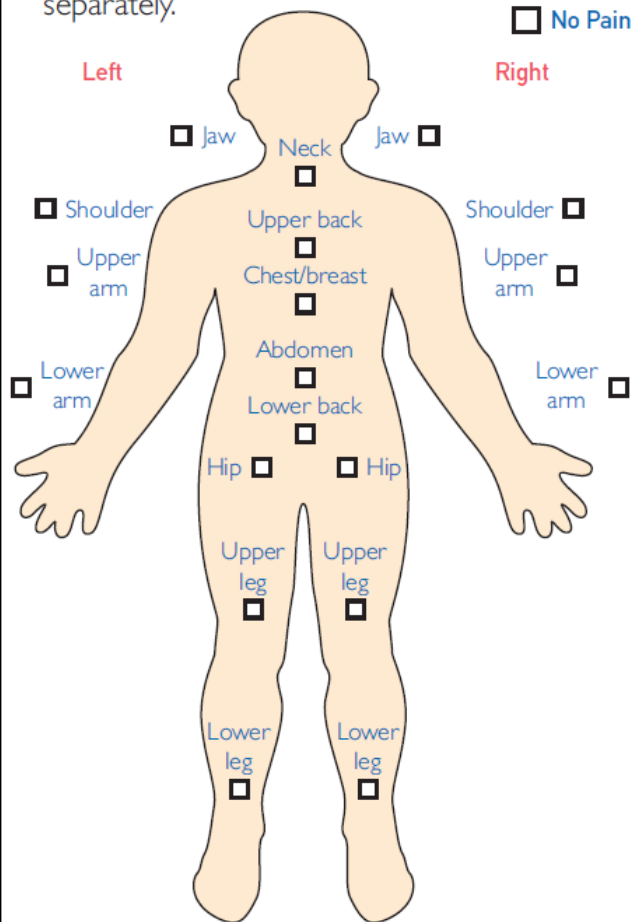
<u>Αριθ. Συμπτωμάτων</u>	<u>Βαθμολογία</u>
0	<u>0</u>
1-10	1
11-24	2
>24	3

ΣΥΝΟΛΟ:

Διαγνωστικά κριτήρια 2010 του ACR. Προσαρμοσμένο από Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken).2010 ;62 (5):607.

Fibromyalgia Symptoms (Modified ACR 2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria)

1. Please indicate below if you have had pain or tenderness over the past 7 days in each of the areas listed below. Check the boxes in the diagram below for each area in which you have had pain or tenderness. Be sure to mark right and left sides separately.



2. Using the following scale, indicate for each item your severity over the past week by checking the appropriate box.

No problem

Slight or mild problems: generally mild or intermittent

Moderate: considerable problems; often present and/or at a moderate level

Severe: continuous, life-disturbing problems

	No problem	Slight or mild	Moderate	Severe
a. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Trouble thinking or remembering	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Waking up tired (unrefreshed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. During the past 6 months have you had any of the following symptoms?				
		No	Yes	
a. Pain or cramps in lower abdomen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b. Depression		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. Headache		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Have the symptoms in questions 2-3 and pain been present at a similar level for <u>at least 3 months</u> ?				
		No	Yes	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Do you have a disorder that would otherwise explain the pain?				
		No	Yes	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

WPI ≥ 7 και SSS ≥ 5 ή WPI 3-6 και SSS ≥ 9

Mayo Clin Proc. 2015;90:680-692, Rheumatol 2013; 40:1590, Arthritis Rheumatol. 67, 330-333 (2015)

Τροποποίηση 2016

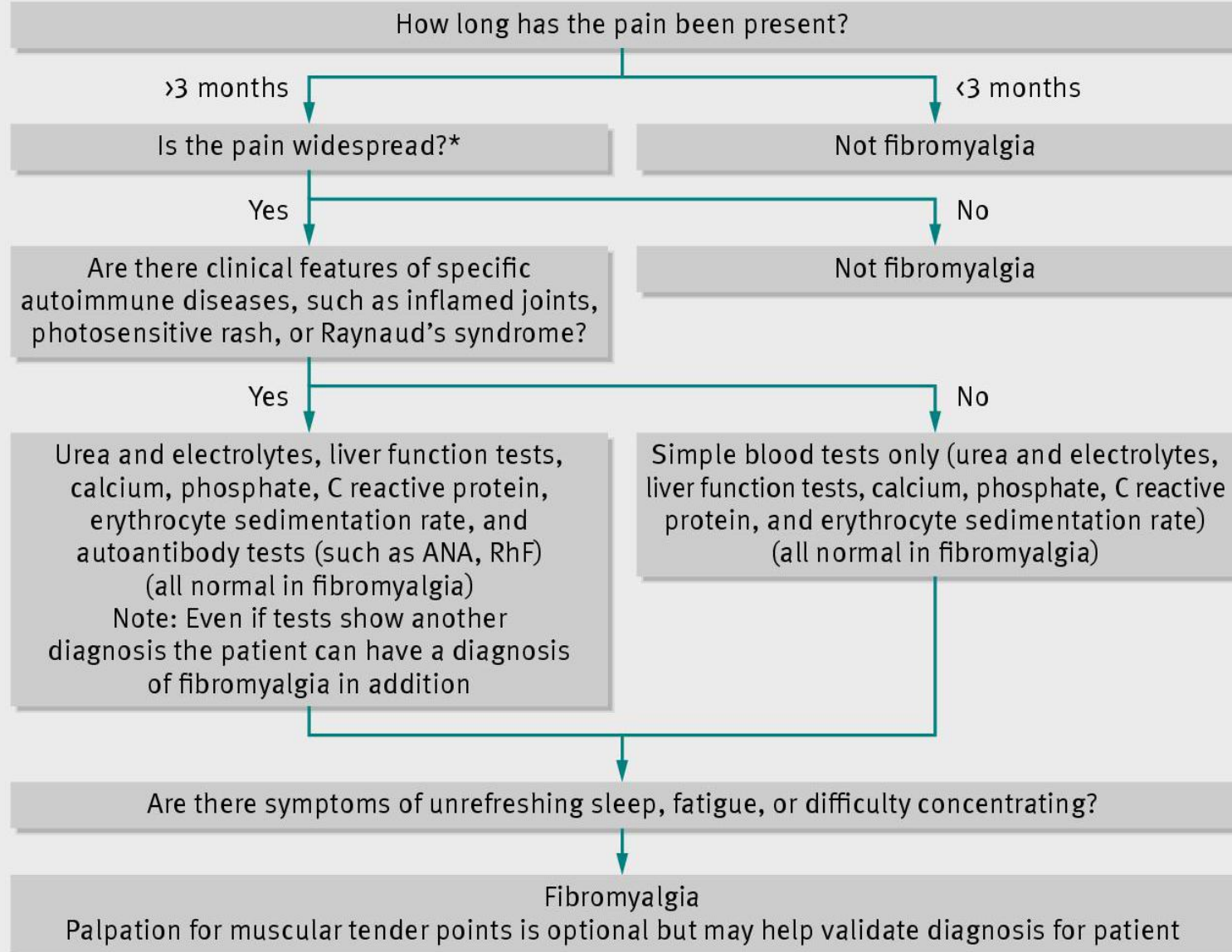
- Προστέθηκε η έννοια του «γενικευμένου» (generalized) αντί του «διάχυτου» (widespread) πόνου
- Αναγνωρίστηκε η πιθανότητα συνύπαρξης με άλλα νοσήματα
- Η διάγνωση της ινομυαλγίας τίθεται όταν υπάρχει:
 - α) γενικευμένος πόνος (στις $\geq 4 / 5$ περιοχές)
 - β) διάρκεια συμπτωμάτων > 3 μήνες
 - γ) (WPI) ≥ 7 και SSS ≥ 5 ή WPI μεταξύ 4–6 και SSS ≥ 9
 - δ) η διάγνωση της ινομυαλγίας ισχύει ανεξάρτητα από την παρουσία άλλου νοσήματος

Εργαστηριακές εξετάσεις για αποκλεισμό συνυπάρχοντος νοσήματος

- Γενική αίματος, ΤΚΕ
 - CRP
 - Σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη
 - SGOT, SGPT, γGT, ALP
 - Ca, K, Na
 - CPK
 - Γενική ούρων
 - TSH
- Επί κλινικής υποψίας : Vit B12, Vit D, Fe, ανοσολογικός έλεγχος

Η ινομυαλγία είναι σύνδρομο, μια
διάγνωση εξ αποκλεισμού

Διαγνωστικός αλγόριθμος στην ινομυαλγία



Διαφορική διάγνωση ινομυαλγίας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Αυξημένη ΤΚΕ, CRP, RF,
διογκωμένες/επώδυνες αρθρώσεις,
συστηματικές εκδηλώσεις

ΣΕΛ

Συστηματικές εκδηλώσεις, ΤΚΕ

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Απεικόνιση (-), φυσιολ. Κινητικότητα ΣΣ

Ρευματική πολυμυαλγία

ΤΚΕ, δυσκαμψία, συνήθως μεγαλύτερης
ηλικίας ασθενείς

Μυοσίτιδα

Αυξημένη CPK, μυϊκή αδυναμία

Λοιμώξεις

Συμπτώματα, εργαστηριακός έλεγχος

Σύνδρομο μυοπεριτονιακού άλγους

Εντοπισμένο άλγος

Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης

Κόπωση > άλγος

Υπερ - υποθυρεοειδισμός

TSH

Σας ευχαριστώ πολύ

