

Ασθενής, 70 ετών με πυρετό
από 45ημέρου.

ΔΩΜΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΥ

21/01/15

Δ.ΛΟΒΕΡΔΟΣ, Διευθυντής ΕΣΥ

Π.ΕΥΑΓΓΕΛΙΝΕΛΗΣ, Ειδικευόμενος Παθολόγος

Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Συντονιστής Διευθυντής: Δρ.Γ.ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ

το περιστατικό

- Γυναίκα 70 ετών, με εμπύρετο από 45ημέρου.
- Καλώς ανεκτός πυρετός, με σποραδικές τιμές θερμοκρασίας $>38,5^{\circ}\text{C}$
- Δεν έχει υπακούσει σε per os ληφθέντα και εμπειρικά επιλεγέντα αντιβιοτικά
- Συνοδά συμπτώματα:
 - μυαλγίες, κυρίως τετρακεφάλων και γαστροκνημίας
 - ήπιος, μη παραγωγικός βήχας

το ατομικό αναμνηστικό

- Διάμεσος Πνευμονική Ίνωση
 - διαγνωσθείσα προ 4ετίας κλινικά και απεικονιστικά(HRCT)
 - διαδράμουςα ηπίως, άνευ αγωγής
- Πιθανή Ρευματοειδής Αρθρίτις
 - διαγνωσθείσα προ 3ετίας
 - ήπια συμπτώματα εκ των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών
 - χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, μετρίως (+) RF
 - υπό θεραπεία με 2,5 mg prednizolone (2,5-7,5 mg)

η αντικειμενική εξέταση

- μετρία ωχρότης
- ήπια ευαισθησία στην πίεση των μηρών και των γαστροκνημιών
- λεπτοί, ξηροί, εισπνευστικοί μη μουσικοί ρόγχοι σε αμφότερες τις πνευμονικές βάσεις, ιδία δεξιά

τα εργαστηριακά

- WBC: 9220, NEU:**71,7%**, LYM:**17,9%**, MONO:8,4%, EOS:1,8%,
- Ht:**34,7%**, Hb:**11,1%**, MCV:84,2fL, MCH:27 pg/cell, ΔΕΚ: 1,48
- PLT:**477.000**
- TKE:**85**
- CRP:**6,4** mg/dl

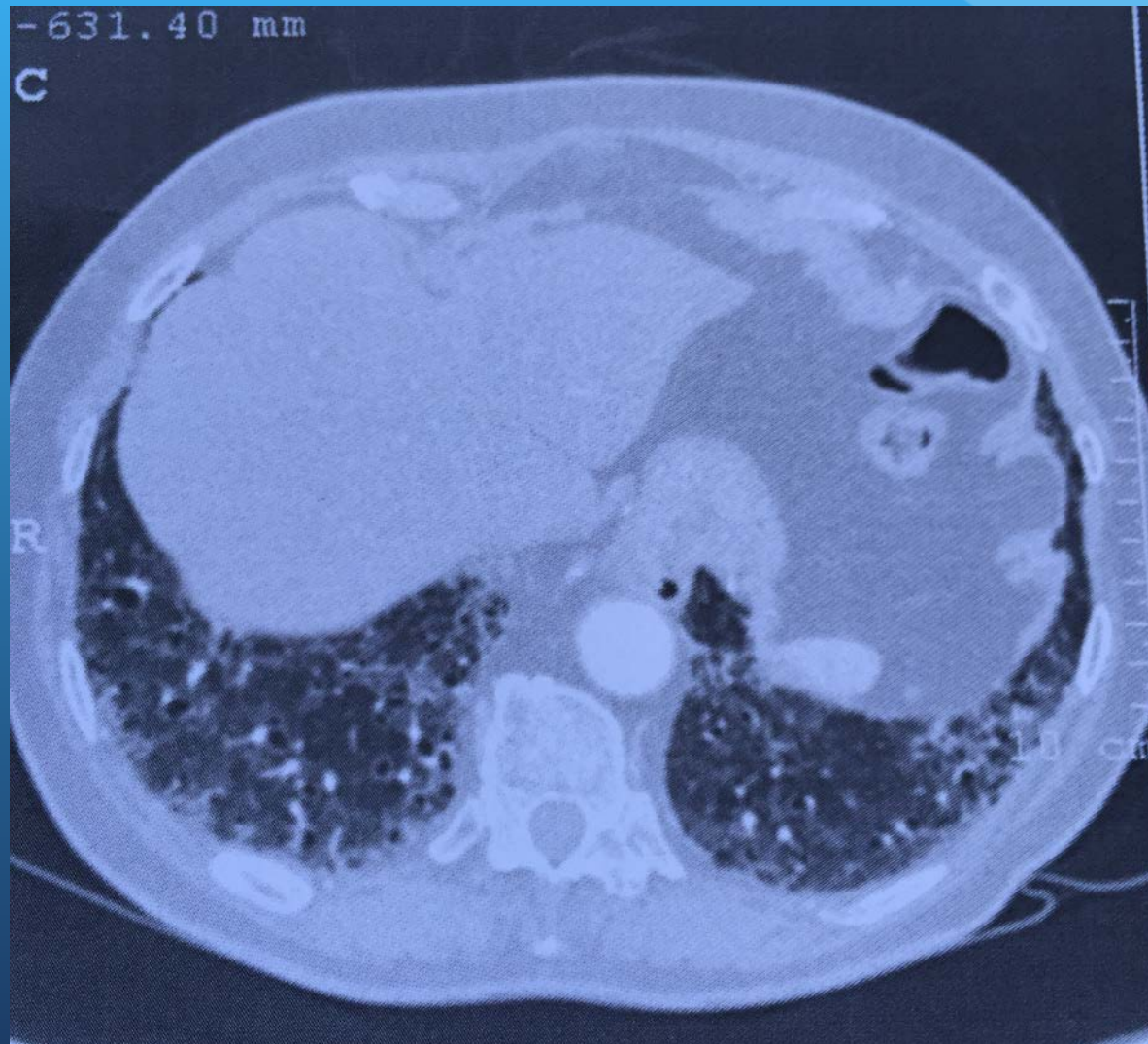
τα ανοσολογικά

- FLC κ: **28,2** ng/dl (3,3-19,4)
- FLC λ: **33,5** ng/dl (5,71-26,3)
- antiCCP: (-)
- Ra test: **72** IU/ml (<20 IU/ml)
- pANCA: **1,160**
- antiMPO: **1,5**
- ANA, ENA, SMA, AMA, anti dsDNA: (-)

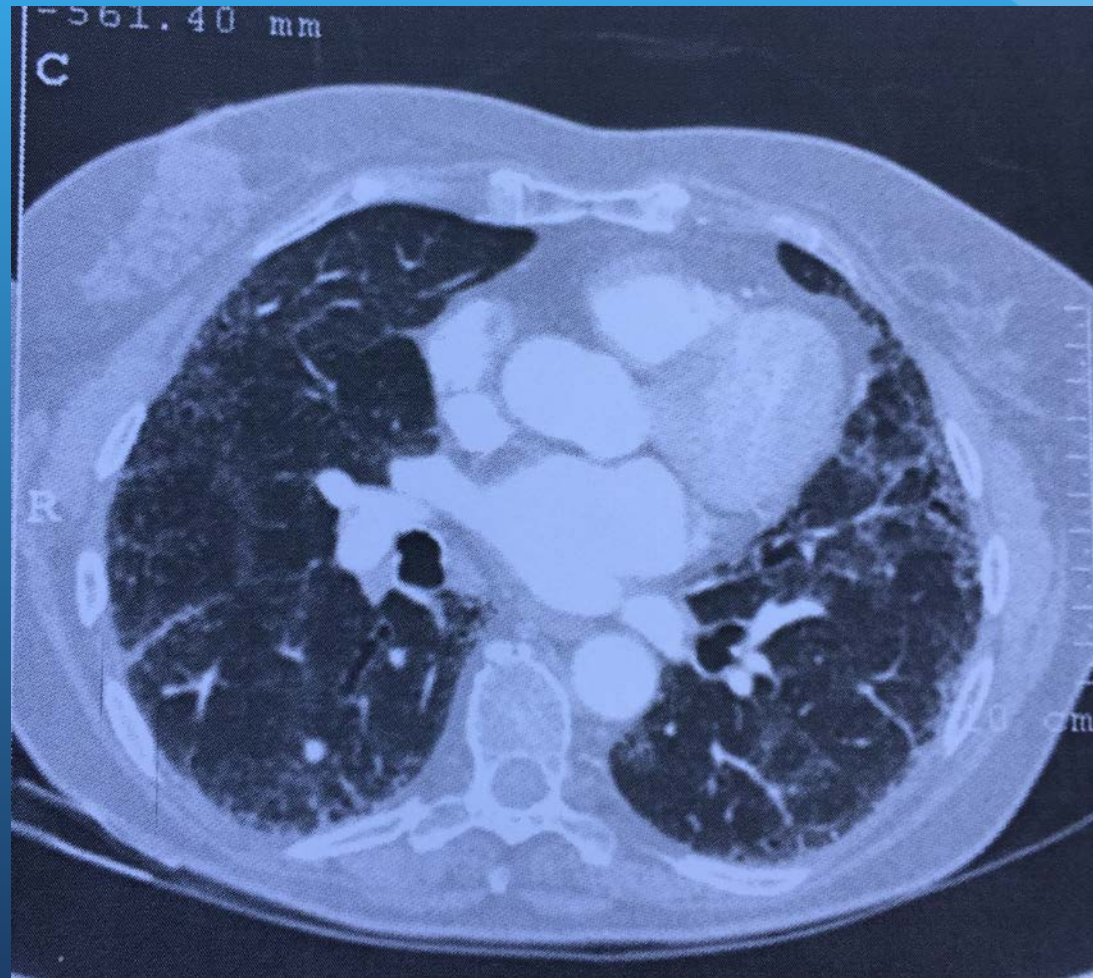
η α/α θώρακος



HRCT a



HRCT B



οι Βιοψίες

- ελάσσονος σιελογόνου αδένα, χωρίς μείζονα ευρήματα
- κροταφικής αρτηρίας, χωρίς μείζονα ευρήματα

η διαγνωστική εξέταση

- έγινε μία τρίτη βιοψία που έθεσε τη διάγνωση

ΚΕΘ-Π/Ν

Δημήτρης Τουμπανάκης
Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος

η Βιοψία δέρματος-μυός-αγγείου

Τμήμα γραμμωτού μυός με κύριο εύρημα την παρουσία νεκρωτικής αγγειΐτιδας γύρω από μικρού μεγέθους αγγείου, με μορφολογικούς χαρακτήρες του τύπου της μικροσκοπικής οζώδους πολυαρτηρίτιδας/μικροσκοπικής πολυαγγειΐτιδας.

Απουσία αξιοσημείωτων παθολογικών ευρημάτων από το συναποσταλέν τμήμα δέρματος.

Ανοσοφθορισμός: Απουσία ειδικών εναποθέσεων ινωδογόνου, ανοσοσφαιρινών IgM, IgA, IgG και κλασμάτων συμπληρώματος C1, C3, C4 στο τμήμα δέρματος.

η διάγνωση: ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΟΛΥΑΓΓΕΙΪΤΙΣ

- συμπτωματολογία(πυρετός-μυαλγίες) – αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- μικροσκοπική αιματουρία
- DPF/UIP
- θετικά anti-MPO – ANCA (Elisa, IF)
- Βιοψίες:
 - νεκρωτική αγγειΐτις
 - όχι κοκκίωμα
 - όχι ανοσοσφαιρίνη-όχι κλάσματα συμπληρώματος(IF)

Ρευματολογικό Τμήμα

Μιχάλης Αγγελάκος
Ειδικευόμενος Ρευματολόγος

η ετερόχρονη εμφάνιση συνυπαρχουσών, διακριτών νοσολογικών οντοτήτων

- οντότητα A: UIP
- οντότητα B: MPA
 1. η μία οντότητα εμπεριέχεται στην άλλη(η A στη B)
 2. η μία οντότητα προκαλεί την άλλη($A \rightarrow B$ ή $B \rightarrow A$)
 3. η θεραπεία για την UIP προκαλεί την εμφάνιση MPA
 4. οι οντότητες A και B προκαλούνται από το ίδιο αίτιο, που επιδρά παρατεταμένα ή διαλειπόντως σε προδιατεθειμένο άτομο
 5. οι οντότητες A και B είναι αιτιολογικά άσχετες και η συνύπαρξή τους τυχαία.

Tzelepis et al

- **Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis.**
- Tzelepis GE1, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, Moutsopoulos HM.
- We sought to determine the type of pulmonary involvement in microscopic polyangiitis (MPA), primarily focusing on pulmonary fibrosis (PF), its prevalence, temporal relationship with other disease manifestations and outcome. 33 patients (16 males) with biopsy proven perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-positive MPA (age 63.5 yrs) participated in the study. Pulmonary involvement was assessed using standard methods, including radiographic imaging (chest radiographs and high-resolution computed tomography), pulmonary function testing, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage, and, if indicated, lung biopsy. All-cause mortality was analysed by the Kaplan-Meier method and was compared between MPA patients with and without PF. At the time of diagnosis, renal involvement was detected in all patients, with renal biopsies being consistent with segmental necrotising glomerulonephritis in all patients. The most common respiratory symptom was haemoptysis, which was found in nine (27%) patients. PF was present in 12 (36%) patients at the time of diagnosis, whereas one patient developed PF while on therapy approximately 10 yrs after disease diagnosis. In seven patients with PF, respiratory symptoms related to fibrosis preceded other disease manifestations by a median (range) period of 13 (5-120) months. Patients were followed up for a period of 38+/-30 months. Presence of PF was associated with increased mortality ($p = 0.02$), with six deaths occurring in the fibrotic group and one in the nonfibrotic group. In the fibrotic group most deaths were related to PF. PF occurs frequently in MPA, may precede other disease manifestations by a variable length of time and has a poor prognosis.

Foulon et al

- ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients.
- Foulon G1, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, Nicaise P, Cadranel J, Cottin V, Tazi A, Aubier M, Crestani B.

In this retrospective study, we analyzed 17 patients presenting with pulmonary fibrosis and a positive ANCA testing. This group was compared with a control group of 12 patients with IPF and negative ANCA testing. Patients were 15 males and 2 females, with a mean age of 66 years. Eight patients were past smokers, 3 current smokers and 6 non-smokers. Lung function tests at diagnosis were as follows (% predicted): total lung capacity 73%+/-18, vital capacity 82%+/-23, forced expiratory volume in 1 s (FEV(1)) 88%+/-24, carbon monoxide diffusion capacity of the lung 49%+/-2 (% predicted). Bronchoalveolar lavage results showed an increased cellularity with increased neutrophils counts. High resolution computed tomography of the chest showed prominent fibrosis with some degree of ground-glass attenuation in all patients. These characteristics were similar to the control group. Microscopic polyangiitis (MPA) was a major complicating event in ANCA-positive patients, occurring in 7 patients (anti-myeloperoxidase specificity in 5 patients). Pulmonary fibrosis predated occurrence of MPA in 6 patients and was diagnosed concomitantly with MPA in 1 patient. During the follow-up, 10/17 patients died. The death was directly related to vasculitis in 3 patients. We conclude that patients with pulmonary fibrosis should be evaluated for the presence of ANCA. Patients with positive ANCA testing, particularly if anti-myeloperoxidase, should be carefully monitored to detect the occurrence of microscopic polyangiitis.

Tzelepis et al

- 33 ασθενείς με MPA, επιβεβαιωμένη με βιοψία
- 32/33(97%) με θετικά p-ANCA
- 7/7 p-ANCA ασθενείς είχαν MPO-ANCA(ELISA)
- 12/33(36%)με PF παρούσα κατά το χρόνο της διάγνωσης
- 7/12 η PF ήταν παρούσα για 5-120 μήνες(διάμεση τιμή:13 μήνες) πριν από τη διάγνωση
- 7/12 ήταν ηπίως ασυμπτωματικοί, 5/12 είχαν μόνο θετική ακτινολογική εικόνα(HRCT)
- 1/33 (3%) παρουσίασε PF μετά τη διάγνωση.
- CT pattern:
 - ο 7(54%) UIP
 - ο 4(31%) NSIP
 - ο 1 αδιευκρίνιστο

αναζήτηση αιτιολογικών συσχετίσεων

1. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια, κλινικά ή υποκλινικά, τριχοειδικής αιμορραγίας(pulmonary capillaritis) οδηγούν σε ίνωση
 - αγγειίτις→ίνωση
 - πρβλ. ιδιοπαθής αιμοσιδήρωση
2. Η προϋπάρχουσα πνευμονική ίνωση προκαλεί την αγγειίτιδα μέσω δευτερογενούς παραγωγής MPO-ANCA*
 - ίνωση→αγγειίτις
 - πρβλ. πιθανολογούμενο ρόλο καπνίσματος

*στη μελέτη του Foulon το 40% των ασθενών με πνευμονική ίνωση ανέπτυξαν θετικά p-ANCA έως και 137 μήνες μετά τη διάγνωση της ινώσεως.

μοντέλο καπνίσματος

κάπνισμα



ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών



απελευθέρωση MPO και αυτο-ανοσοποίηση (self-immunization)
στην MPO



παραγωγή anti-MPO Abs

μοντέλο καπνίσματος-β

κάπνισμα



βρογχίτις-βρογχεκτασίες



επιστράτευση ουδετεροφίλων



απελευθέρωση MPO και αυτο-ανοσοποίηση



παραγωγή anti-MPO Abs

Ως προς την παθογένεια, αυτή είναι διττή

I. Η πνευμονική νόσος οφείλεται στην απελευθέρωση MPO



Φλεγμονή



Ίνωση

II. Η αγγειίτις οφείλεται στη δημιουργία MPO-ANCA στους πνεύμονες



Κυκλοφορία



Αγγειίτις

Σας ευχαριστούμε για την προσοχή σας.