

**Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού
«Ασθενής με παρατεινόμενο εμπύρετο, μυαλγίες &
αρθραλγίες»**

11ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ 2019

Ναυσικά Γερολυμάτου
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Ρευματολογική Κλινική



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Άνδρας, 35 ετών, επισκέπτεται το ΤΕΠ Παθολογικού με αναφερόμενες αρθραλγίες και μυαλγίες από μηνός και συνοδό αδυναμία. Επίσης, αναφέρει εμπύρετο (εως 38,5C) με ρίγος κατά τις νυκτερινές ώρες που υφίσταται με λήψη παρακεταμόλης. Τέλος, αναφέρει απώλεια σωματικού βάρους ~5kg στο διάστημα αυτό. Χωρίς λοιπά συνοδά συμπτώματα.

Ατομικό αναμνηστικό

- ▶ Χωρίς ιδιαίτερη παθολογία
- ▶ Προ 1 έτους, νοσηλεία σε ΩΡΛ λόγω σιελολιθίασης
- ▶ Πρόσφατη λοίμωξη αναπνευστικού

Φάρμακα

- ▶ Ουδέν

Αλλεργίες

- ▶ Δεν αναφέρει σε φάρμακα και τροφές

Κοινωνικό αναμνηστικό

Εργασία: οικοδόμος

Συνήθιζε να καταναλώνει μεγάλες ποσότητες αλκοόλ, αλλά αναφέρει σημαντική μείωση τα τελευταία 2 έτη

- ▶ Δεν καπνίζει, δεν κάνει χρήση ναρκωτικών ουσιών
- ▶ Ζει με τη σύζυγο και τα δύο παιδιά του
- ▶ Χωρίς ενεργό σεξουαλική ζωή εκτός γάμου
- ▶ Συχνά ταξίδια σε τόπο καταγωγής του (Αλβανία)

Οικογενειακό ιστορικό

- ▶ Πατέρας απεβίωσε σε ηλικία 49 ετών λόγω Ca νεφρού



Δέρμα μετ' εξαρτημάτων και βλεννογόνοι

- Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

Καρδιαγγειακό σύστημα και πνεύμονες

- S1S2 ρυθμικοί – ευκρινείς, χωρίς φυσήματα, πρόσθετους ήχους ή περικαρδιακή τριβή
- Ακρόαση πνευμόνων: φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα **με ήπια μείωση στις βάσεις**
- Σφύξεις ψηλαφητές ομότιμα σε άνω και κάτω άκρα

Κοιλία

- Μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη με φυσιολογικούς εντερικούς ήχους
- Ήπαρ: ψηλαφητό**
- Σπλήνας: ψηλαφητός**

Ζωτικά σημεία

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">Θερμοκρασία: 38.2CΣφυγμοί: 83 bpmA.Π.: 131/77 mmHg | <ul style="list-style-type: none">Αναπν. κινήσεις: 20/λεπτόSpO₂: 95% o.a. |
|--|---|

Γενική κατάσταση ασθενούς: Άνετος, ήσυχος, έδινε καλές πληροφορίες

Κεφαλή και τράχηλος

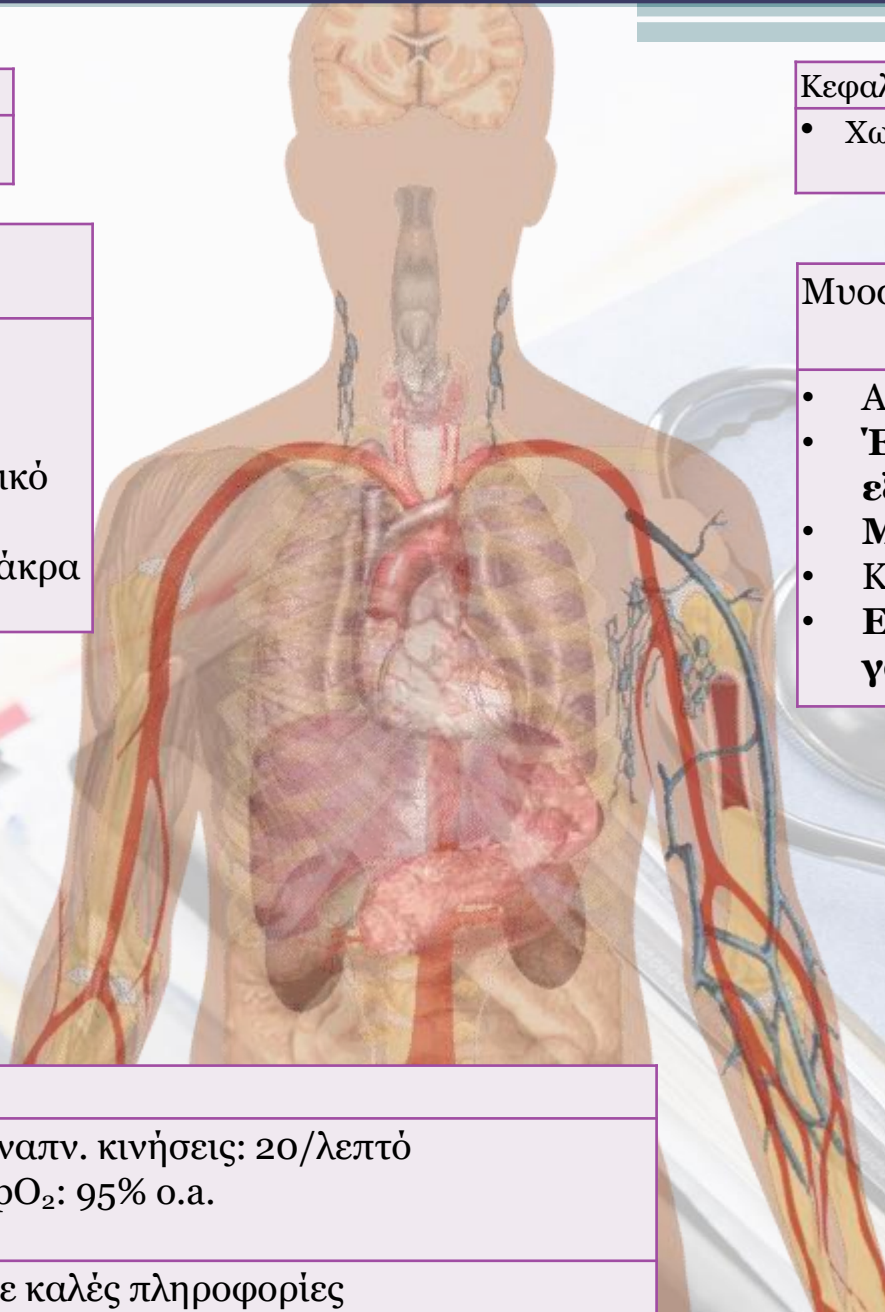
- Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

Μυοσκελετικό σύστημα

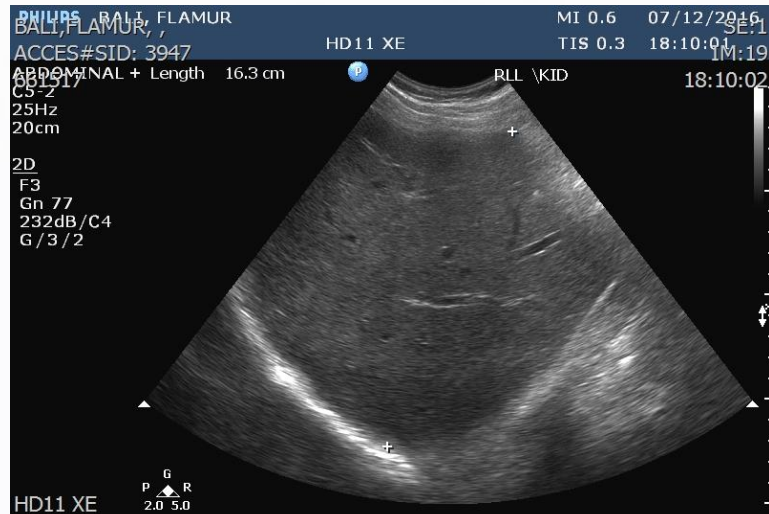
- Αρθρώσεις χωρίς εικόνα συλλογής υγρού
- Έκλυση άλγους δεξιού ώμου κατά την εξέταση**
- Μειωμένη κινητικότητα σε ΔΕ άνω άκρο**
- Κινητικότητα σε λοιπά μέλη κατά φύση
- Ευαισθησία κατά την ψηλάφηση των γαστροκνημίων άμφω**

Νευρικό σύστημα

- Κρανιακά νεύρα κατά φύση
- Μυϊκή ισχύς σε άνω άκρα: 5/5 (ΑΡ), 3/5 (ΔΕ) (περιορισμός λόγω άλγους)**
- Μυϊκή ισχύς σε κάτω άκρα: 5/5
- Χωρίς εστιακή σημειολογία

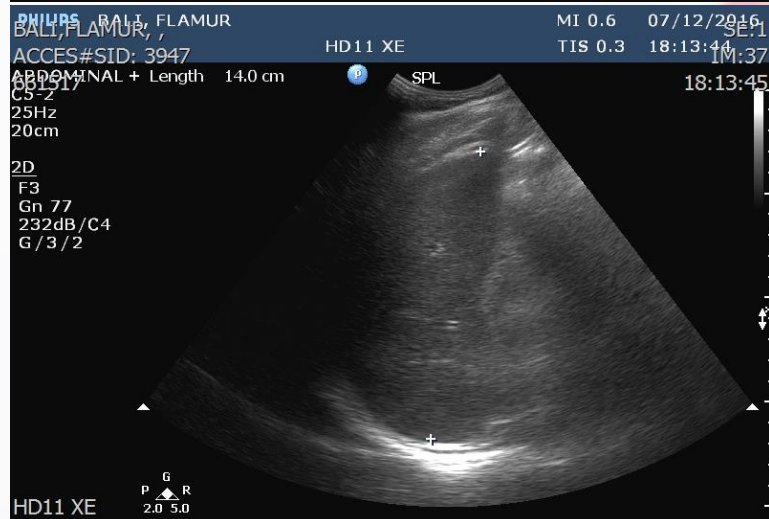


Εξέταση	Αποτέλεσμα	φ.τ.	Εξέταση	Αποτέλεσμα	φ.τ.
Αιματοκρίτης (%)	42,3	40-54	INR	1,07	0,8 - 1,2
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,5	13,5-18	PT	14,3	13,4
Λευκά (mm3)	11410	4.000-10.000	aPTT	34,1	28,0
Αιμοπετάλια (mm3)	330000	150.000-400.000	Αμυλάση (IU/l)	41	0-90
TKE (mm/h)	42	0-20	Νάτριο (mmol/l)	137	136-145
Ουρία (mg/dl)	29	6-23	Κάλιο (mmol/l)	4,83	3,4-5,0
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,71	0,5-1,2			
Χολερυθρίνη ολική (mg/dl)	0,5	0-1	ΓΕΝΙΚΗ ΟΥΡΩΝ		
Λευκωματίνη (g/dl)	6,9	6,0-8,4	pH	6,5	
ALT (U/l)	77	10-35	Ειδικό βάρος	1028	
AST (U/l)	123	10-35	Λεύκωμα	+2	
ALP (U/l)	254	35-125	Αιμοσφαιρίνη	+2	
γ-GT	144	10-52	Πυοσφαίρια	1-3	
CK (U/l)	58	40-190	Ερυθρά	4-6	
CRP (mg/l)	79	<6,0	Κ/α ούρων	-	



US κοιλίας

- Διαστάσεις ήπατος: 16,5 εκ
- Φυσιολογική ηχοδομή και σχήμα
- Διάταση των ενδοηπατικών χολαγγείων
- Χοληδόχος κύστη
- Πάγκρεας και νεφροί: χωρίς εμφανή παθολογία
- Σπλήνας: 14 εκ χωρίς άλλα εμφανή παθολογικά ευρήματα
- Κοιλιακή αορτή: κφ



CXR: Επίταση βρογχοαγγειακού δικτύου χωρίς εικόνα σαφούς οργάνωσης ή διηθημάτων από το παρέγχυμα με πιθανά ινωδοατελεκτατικά στοιχεία σε δεξιά βάση, πλευροδιαφραγματικές γωνίες ελεύθερες, ΚΘΔ εντός φυσιολογικών ορίων

Ο ασθενής εισήχθη στην Β' Παθολογική Κλινική προς διερεύνηση:

- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Αρθραλγίες – μυαλγίες
- Μικροσκοπική αιματουρία
- Απώλεια βάρους

Κύρια νοσήματα που πρέπει να διερευνηθούν

Λοιμώξεις

απόστημα

Γονοκοκκαιμία

Ιογενείς ηπατίτιδες
CMV, EBV

Βρουκέλλωση

Tb

Ενδοκαρδίτιδα

Κακοήθειες

Λέμφωμα

Συμπαγείς όγκοι Ca
νεφρού,
ηπατοκυτταρικό Ca,
μεταστατικοί όγκοι

Ρευματικά Νοσήματα

Οροαρνητικές αρθρίτιδες, RA

Αγγειίτιδες

Φλεγμονώδεις μυοπάθειες

N. Still

Παθήσεις
ήπατος
χοληφόρων

Σαρκοείδωση

Εξέταση	Αποτέλεσμα	φ.τ.	Εξέταση	Αποτέλεσμα
TSH (mIU/l)	0,71	0,5-5,7	Mantoux + IGRA	Αρνητικές
			HIV I + II	Αρνητικό
Αλδολάση (U/l)	11,8	0,0-7,7	EBV (VCA) IgG	Θετικό
CK (U/l)	58	40-190	EBV (VCA) IgM	Αρνητικό
ALT (U/l)	77	10-35	BRUCELLA IgG	Αρνητικό
AST (U/l)	123	10-35	BRUCELLA IgM	Αρνητικό
ALP (U/l)	254	35-125	CMV IgG	Θετικό
γ-GT	144	10-52	CMV IgM	Αρνητικό
			HSV 1+2 IgG	Θετικό
HBV	Αρνητικό		HSV 1+2 IgM	Αρνητικό
HCV	Αρνητικό		LEISHMANIA	Αρνητικό
			LEPTOSPIRA	Αρνητικό

•Οι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) ήταν **αυξημένοι**, υποδηλώνοντας μία κάποια **φλεγμονώδη διεργασία ή κάποια λοίμωξη** με περαιτέρω αύξηση της CRP τη 2η ημέρα (101 mg/dl) και μέγιστη τιμή 170 mg/dl.

•Από τη **γενική ούρων** παρατηρήθηκε **микροσκοπική αιματουρία**

•Ακανθοκύτταρα ούρων: αρνητικά.

•Coombs: αρνητική

•Wright, Rose Bengal: αρνητικές

•RPR και VDRL: αρνητικές

•Καλλιέργειες αίματος: αρνητικές

Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, κοιλίας

(5 ημέρες από την εισαγωγή του ασθενούς)

CT Θώρακος:

- πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις διάσπαρτα στο πνευμονικό παρέγχυμα, τυχαίας κατανομής, διαφόρων μεγεθών
- μεγαλύτερος όζος με διάμετρο 1 εκ και ασαφή όρια
- περιοχές θολής υάλου αμφοτερόπλευρα
- αρκετοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες <10 χιλ
- λεμφαδένες <10 χιλ στο μεσοθωράκιο
- Ινωδοατελεκτατικά στοιχεία κάτω πνευμονικών πεδίων

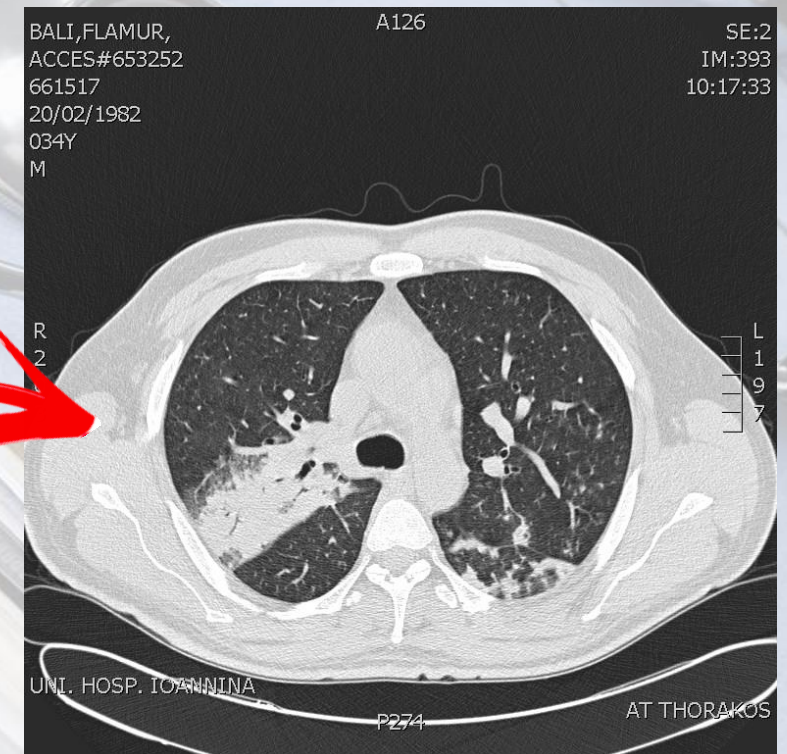
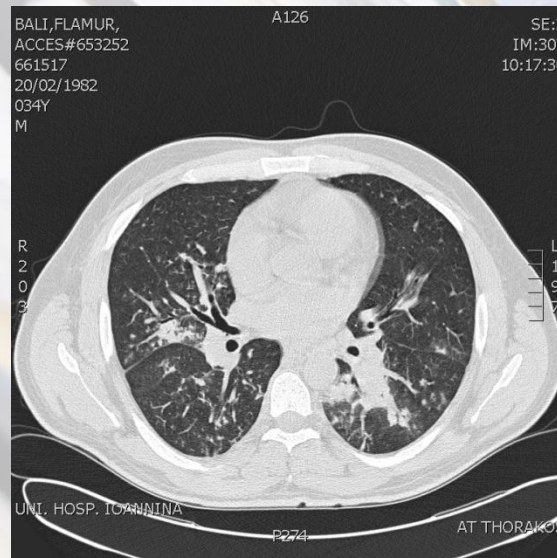
CT κοιλίας:

- Ηπατομεγαλία: 18,6 εκ
- Σπληνομεγαλία: 14,8 εκ
- Χωρίς ελεύθερο υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα
- Ικανός αριθμός λεμφαδένων στο μεσεντέριο καθώς και βουβωνικοί <10 χιλ

CT τραχήλου:

- πολλαπλοί λεμφαδένες σε όλα τα τραχηλικά τρίγωνα (μέγιστη διάμετρος 22 χιλ)

**Εστάλη ανοσολογικός έλεγχος:
αναμονή αποτελεσμάτων**



Διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα

Συμπέρασμα: δεν παρατηρούνται εκβλαστήσεις βαλβίδων, φυσιολογικές βαλβιδικές ροές.

ΗΜΓ κάτω άκρων

Συμπέρασμα: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Οστεομυελική βιοψία: (-) στοιχεία κακοήθους νεοπλασματικής εξεργασίας

Λεύκωμα ούρων 24h: 1,66 gr

US NOK

ΔΕ νεφρός: 12,7 εκ

ΑΡ νεφρός: 12,3 εκ

Φυσιολογική ηχοδομή

Χωρίς εικόνα υδρονέφρωσης

Ουροδόχος κύστη: χωρίς ευρήματα.



Νεφρολογική εκτίμηση για πιθανή βιοψία: δεν αποτελεί πρώτη επιλογή για τον ασθενή, ζητήθηκε **πιθανή βιοψία ήπατος** μετά από γαστρεντερολογική εκτίμηση

Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού

- Στόμαχος: επιφανειακή γαστρίτις, κατά τόπους ατροφία στο άντρο
 - Ελήφθησαν βιοψίες και αναρρόφηση περιεχομένου για καλλιέργειες
- Χρώση Ziehl - Nielsen:** αρνητική

Βιοψία στομάχου: Αλλοιώσεις χρόνιας ανενεργού γαστρίτιδας, (+) *H. pylori*.

Βιοψία λεπτού εντέρου: Ατροφία λαχνών και ήπια υπερπλασία των κρυπτών. Μέτρια πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Αλλοιώσεις που θα μπορούσαν να παρατηρηθούν σε **κοιλιοκάκη** χωρίς ωστόσο να είναι παθογνωμονικές, (-) αλλοιώσεις αγγειΐτιδας.
Deamidated GP-IgG (+), Ab (EmA-IgA) (+), Ab transglutaminase (+).

Βιοψία ήπατος: ελαφρού βαθμού αλλοιώσεις **χρόνιας ηπατίτιδας, χωρίς ίνωση**

Κλινική εικόνα:

- εμμένον εμπύρετο
- μυαλγίες
- αρθραλγίες
- περαιτέρω απώλεια βάρους ~3 kg από την ημέρα εισαγωγής του
- Επιδείνωση λευκωματουρίας (5gr/24h)

Μη ειδικά ευρήματα..

Χωρίς διάγνωση...

Πνευμονικές δοκιμασίες

FVC 76,42%

FEV1 80,28%

DLCO SB 94,17%

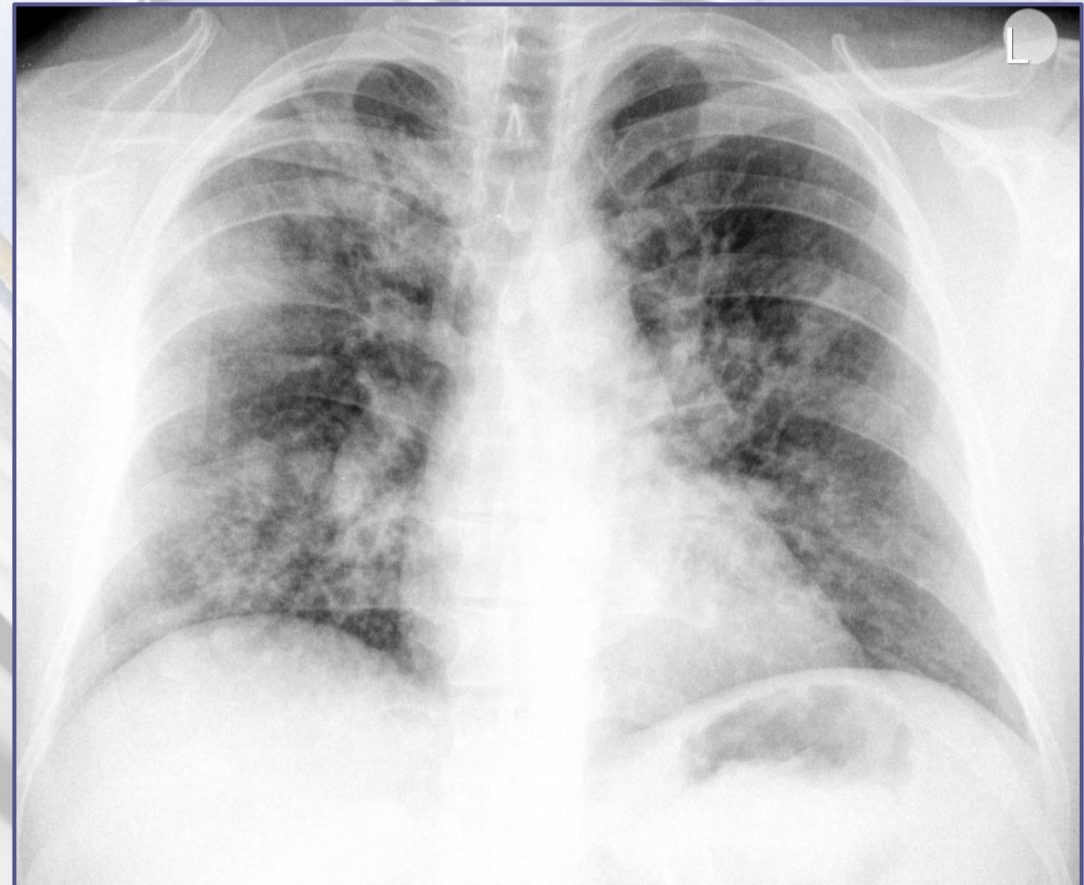
DLCO/VA 139,75%

Βρογχοσκόπηση: Μη ειδικά ευρήματα

Στην πνευμονολογική, γίνεται βρογχοσκόπηση και ο ασθενής διακομίστηκε στην Νεφρολογική όπου το απόγευμα της ίδιας μέρας **παρουσίασε επεισόδια αιμόπτυσης.**

Νέα CXR: Διάσπαρτα διηθήματα σε amφότερα τα πνευμονικά πεδία.

Ο ασθενής παρουσίασε **παραιτέρω επεισόδια αιμόπτυσης και επιδεινούμενη δύσπνοια.**



Βιοψία νεφρού: Νεκρωτική και μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα του τύπου της ANCA αγγειΐτιδας



cANCA +PR3 (1/80)

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα (Wegener's granulomatosis)

Θεραπεία

- 3 ώσεις με 1gr Methylprednisolone i.v.
- Στην 3^η ώση έγινε έναρξη κυκλοφωσφαμίδης 1gr i.v. (συνολική θεραπεία: 6 εγχύσεις / 3 εβδομάδες)
- + TPM-SMZ
- Σταδιακό tapering κορτικοστεροειδών

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) (GPA)

- Είναι αγγειίτιδα μικρού και μέσου μεγέθους αγγείων
- Η ιστική βλάβη είναι αποτέλεσμα άσηπτης φλεγμονής μη ειδικής (π.χ. πολύμορφα διηθήματα και νέκρωση) ή πιο οργανωμένης με σχηματισμό κοκκιωμάτων που μπορεί να είναι νεκρωτικά στα αγγεία και έξω από τις αγγειακές δομές
- Προσβάλλονται κυρίως το ανώτερο, κατώτερο αναπνευστικό και τα νεφρά (ΣΝ) καθώς και το μυοσκελετικό και 25% το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα
- GPA επιπολασμός: 3 / 100.000 άτομα, κάθε ηλικίας (1-16% σε παιδιά), φυλής αν και χαμηλότερα στους Αφροαμερικανούς (2-8%)
- Γυναίκες : άνδρες = 1 : 1 Μέση ηλικία εμφάνισης: 41-56 έτη

Κριτήρια ταξινόμησης της KW

Ρινική ή στοματική φλεγμονή: επώδυνα ή ανώδυνα στοματικά έλκη ή πυώδες ή αιματηρό ρινικό έκκριμα

Παθολογική α/α θώρακα: οζίδια, διηθήματα ή κοιλότητες

Ίζημα ούρων: μικροαιματοουρία (> 5 ερυθρά ΚΟΠ) ή ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι

Κοκκιωματώδης φλεγμονή στη βιοψία: κοκκιωματώδης φλεγμονή εντός του τοιχώματος της αρτηρίας ή στην περι- ή εξω- αγγειακή περιοχή (αρτηρία ή αρτηριόλιο)

Κλινικά χαρακτηριστικά της KW

- Πυρετός (23-50%), ΔΔ/λοίμωξη, ↓ βάρους (15-35%)
- Προσβολή ανώτερου αναπνευστικού (μύτη, κόλποι προσώπου, τραχεία) ή ωτός ΔΔ/αλλεργία ή λοιμώξεις: επίσταξη, έλκη βλεννογόνων, διάτρηση ρινικού διαφράγματος και παραμόρφωση μύτης
- Πνευμονικά διηθήματα ή οζίδια ± κοιλότητα ~ 50%: βήχας, αιμόπτυση, πλευρίτιδα, δύσπνοια. Περίπου 1/3 έχουν ασυμπτωματική πνευμονική νόσο
- ΣΝ: ασυμπτωματική ως ουραιμία
- Προσβολή μυοσκελετικού (33-66%): αρθραλγίες, μυαλγίες, μονο- ή πολύ-αρθρίτιδα μη καταστροφική

Ηπατική προσβολή στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

- Μικρές σειρές ασθενών περιγράφουν ηπατική προσβολή: κοκκιωματώδεις νεκρωτικές βλάβες, αγγειίτιδα ή ήπια **μη ειδική λοβώδης ηπατίτιδα**
Selmi C, et al. Arthritis Res Therapy 2011;13:226
Goritsas C, et al. J Med Case Rep 2010;4:6
- Η ηπατική βλάβη συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση γιατί παρατηρείται σε σοβαρότερη νόσο
Pavone L, et al. J Rheumatol 2006;33:1299-1306
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων: 2-25% (υψηλότερα ποσοστά σε άλλες μελέτες)
Pavone L, et al. J Rheumatol 2006;33:1299-1306
- Η βιοχημική εικόνα της προσβολής περιλαμβάνει χολοστατικό προφίλ (↑ γGT και ALP) αλλά και ηπατοκυτταρικό (AST, ALT)
- Μείωση βιοχημικών δεικτών με θεραπεία

Προσβολή σπλήνα στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

- 1936 Wegener: 2/3 ασθενείς που περιέγραψε είχαν σπληνικές βλάβες

Wegener F. Beitr Pathol Anat 1939;102:36-38

- Ασυμπτωματική προσβολή – Υποδιάγνωση

- Σε νεκροτομικές μελέτες 78-100% είχαν σπληνική προσβολή: αγγειίτιδα, κοκκίωμα, νέκρωση, φλεγμονή κάψας

Godman GC, et al. AMA Arch Pathol 1954;58:533-53

- Λίγες αναφορές κλινικής προσβολής: πόνος ΑΡ υποχόνδριο, ΑΡ ώμο, πυρετός, αναιμία, ↑ λευκά, ↑ ΑΜΠ

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και κοιλιοκάκη

- Έχει ο ασθενής **και** κοιλιοκάκη;
- Ο ασθενής είχε αντισώματα συμβατά με κοιλιοκάκη και η βιοψία του λεπτού εντέρου αναφέρει βλάβες που θα μπορούσαν να παρατηρηθούν σε κοιλιοκάκη, ωστόσο δεν είναι παθογνωμονικές.
- Δεν αναφέρει συμπτώματα πριν από τη διάγνωση της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα. Ήπια αύξηση τρανσαμινασών έχει παρατηρηθεί στην κοιλιοκάκη (ο ασθενής είχε τον 01/2015: AST 45, ALT 98 μετά από αντιβίωση). Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια υποκλινική μορφή κοιλιοκάκης.
- CTLA4 και PTPN22 κωδικοποιούν δύο ρυθμιστές της ανοσολογικής απάντησης- Είναι τόποι που οι μεταλλάξεις τους συσχετίζονται με ΣΔ τύπου Ι, αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο, κοιλιοκάκη, RA και ANCA (+) αγγειίτιδες

