

Αιμορραγικό εξάνθημα και συστηματική αγγειίτιδα με οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενή με οξεία ρήξη μιτροειδούς βαλβίδας σε έδαφος στεφανιαίας νόσου

Αλεξάνδρου Μαρία-Ελένη ¹, Μάνου Ελένη ¹, Πατεινάκης Παναγιώτης¹, Σαχπεκίδης Βασίλειος ²,
Βισβάρδης Γεώργιος ¹, Μητσόπουλος Ευστάθιος¹, Μπαντής Κωνσταντίνος¹, Βόσσος Αντώνιος¹,
Μόσιαλος Λάμπρος ², Μαρίνος Θωμάς ³, Παπαδοπούλου Δωροθέα¹

¹ Νεφρολογική Κλινική Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

² Καρδιολογική Κλινική Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

³ Καρδιοχειρουργική Κλινική Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

Ιστορικό

- Άνδρας 52 ετών, ελληνικής ιθαγένειας
- Ατομικό αναμνηστικό:
 - Καπνιστής
 - Παχυσαρκία
 - Χωρίς χρόνια φαρμακευτική αγωγή
- 26/06/2015: δύσπνοια στην ελάχιστη κόπωση, οπισθοστερνικό άλγος και αιμορραγικό εξάνθημα → νοσηλεία σε Καρδιολογική κλινική
- Κλινική εξέταση: ταχυκαρδία, συστολικό φύσημα στην εστία ακρόασης της μιτροειδούς, οιδήματα κάτω άκρων, αιμορραγικό εξάνθημα κορμού και κάτω άκρων

Πορεία Νόσου

- ΤΕΕ: σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (MV) με πιθανή ρήξη των τενόντιων χορδών αυτής και υποκινησία κατώτερου-πλάγιου τοιχώματος της ΑΡ κοιλίας
- Στεφανιογραφία: νόσος 2 αγγείων (απόφραξη LCx, 60-70% στένωση RCA)
- Εκδήλωση οξέος πνευμονικού οιδήματος λόγω οξείας ρήξη θηλοειδούς μυός MV ισχαιμικής αιτιολογίας → χειρουργική αντικατάσταση MV με μεταλλική
- Κατά τη νοσηλεία: **προϊούσα μη ολιγουρική επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας** → παραπομπή στη νεφρολογική κλινική

Κλινική εξέταση

- ΑΠ: 150/100 mmHg , σφύξεις 70/λεπτό, T 37 °C
- Μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα στα κατώτερα πνευμονικά πεδία άμφω
- Οίδημα ανά σάρκα
- Επιδείνωση υπάρχοντος αιμορραγικού εξανθήματος με κατά τόπους εξελκώσεις και νεκρώσεις
- Αποτέλεσμα βιοψίας δέρματος:
λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα



Εργαστηριακά ευρήματα

	01.07 Εισαγωγή	08.07 ΧΕΙΡ	21.07 ΝΕΦΡΟ	06.08 ΕΝΑΡΞΗ ΤΝ	18.08 EXIT	25.08 Ε.Ι.
WBC	9.110	21.770	11.090	17.280	10.320	9280
Hb / Hct	13.2/37.6	8.7/24.9	9.6/29.8	8.5/26.8	10.6/32 .6	11.2/3 4.6
TKE	34		64			
CRP	11.9		7.17	0.7	0.8	
Κρεατινίνη	0.99	1.38	2.94	3.95	2.6	3.00
Ουρία	34	47	120	300	176	1.74
Τροπ Ιc	0.22	20.3	0.2	0.1	0.2	
Πυροσφαίρια		8-10	3-5	0-2		0-2
Ερυθρά		8-10	45-50	50-55		85-90
Λεύκωμα		---	50	15		---
Λεύκωμα/ 24h			2.44			

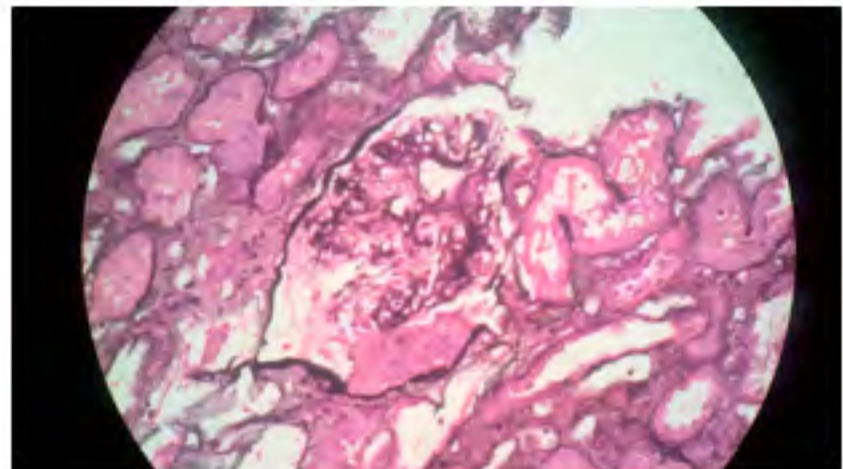
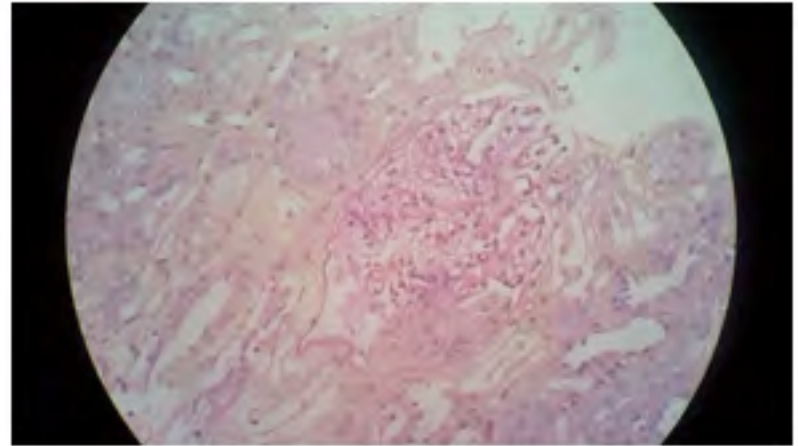
Ανοσολογικός έλεγχος	
ANA	αρνητικά
Anti-ds-DNA	αρνητικά
PR3-ANCA	αρνητικά
MPO-ANCA	αρνητικά
Anti-GBM	αρνητικά
Κρυσφαιρίνες	αρνητικά
C3, C4	κφ

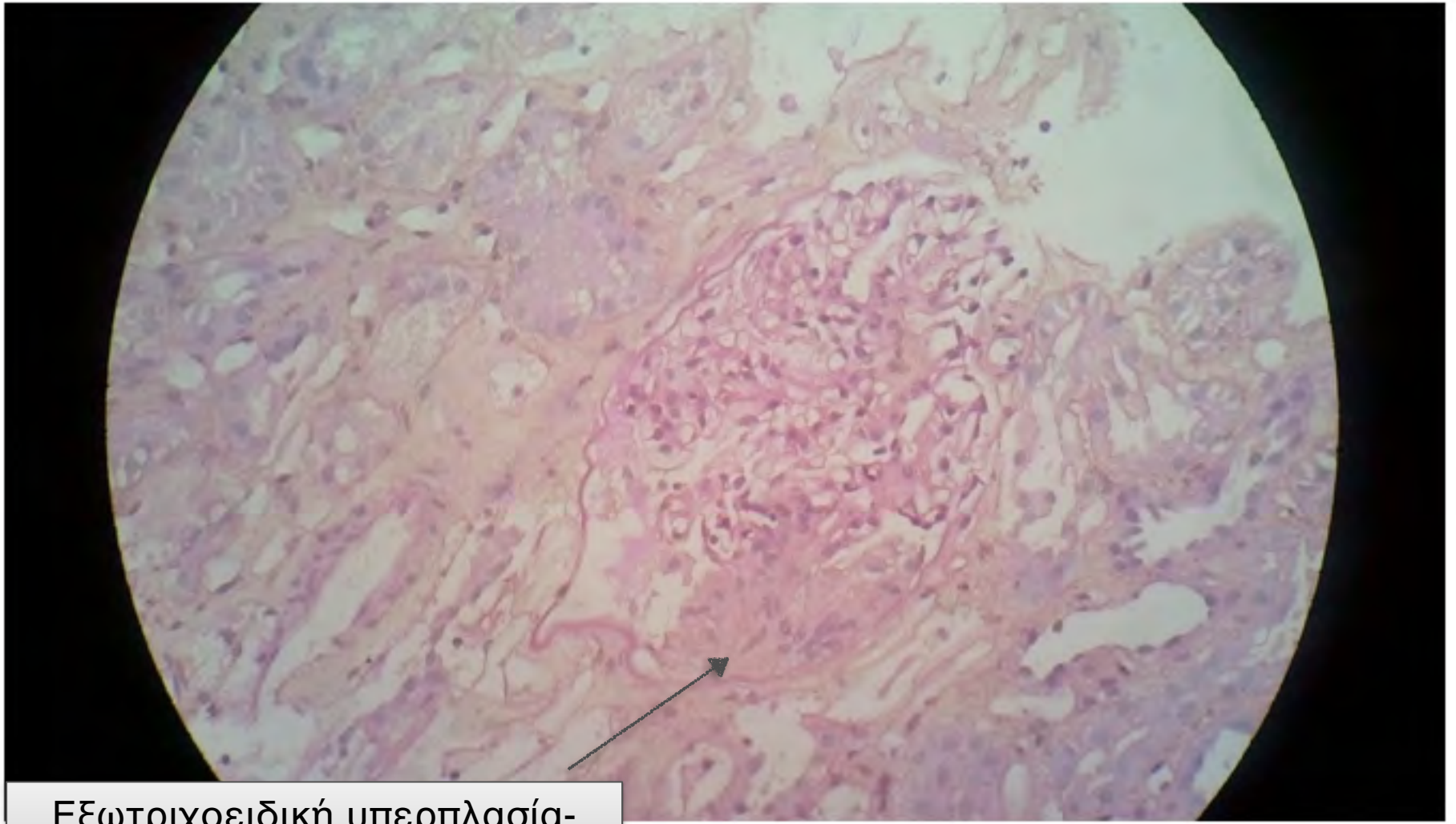
Βιοψία νεφρού

Κύλινδρος με 12 σπειράματα

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΑ

- 1 ουλοποιημένο σπείραμα
- 1 σπείραμα με ρήξη του τριχοειδικού τοιχώματος και εξωτριχοειδική υπερπλασία με τη μορφή **κυτταρικής μήνης**
- Οριακή μεσαγγειακή υπερπλασία, κατά θέσεις παρουσία ουδετερόφιλων εντός τριχοειδικών αγκυλών



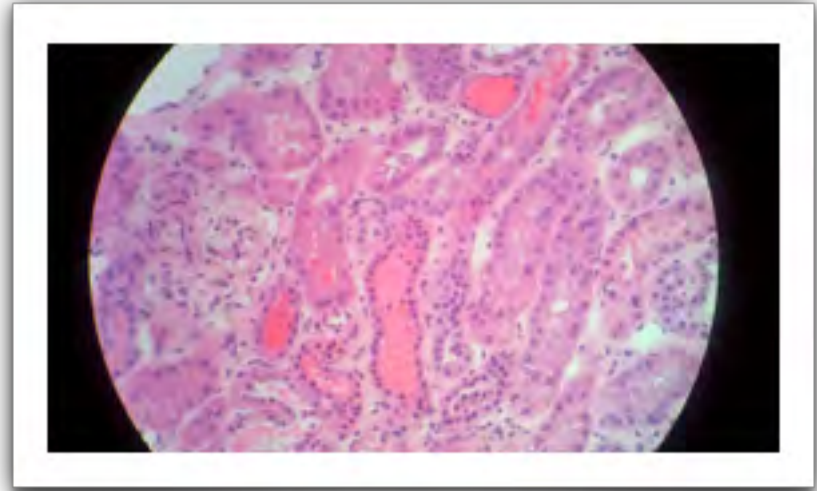


Εξωτριχοειδική υπερπλασία-
αρχόμενη μήνη

Βιοψία νεφρού

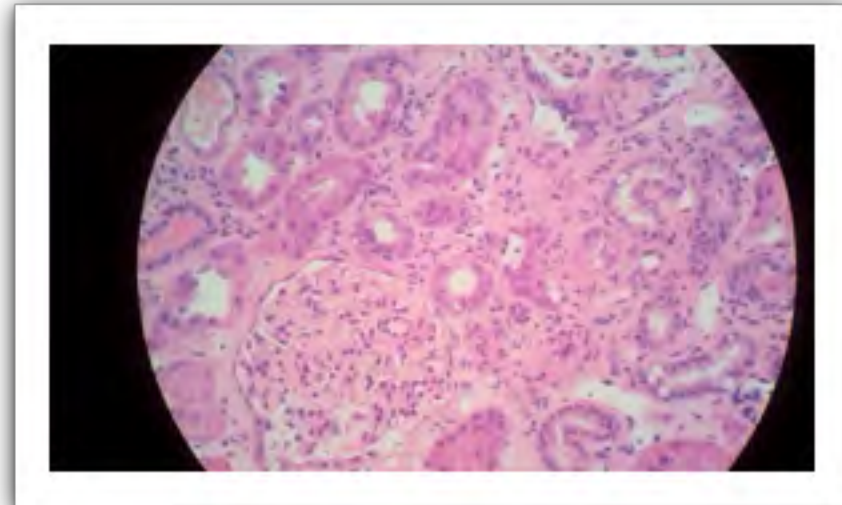
ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ

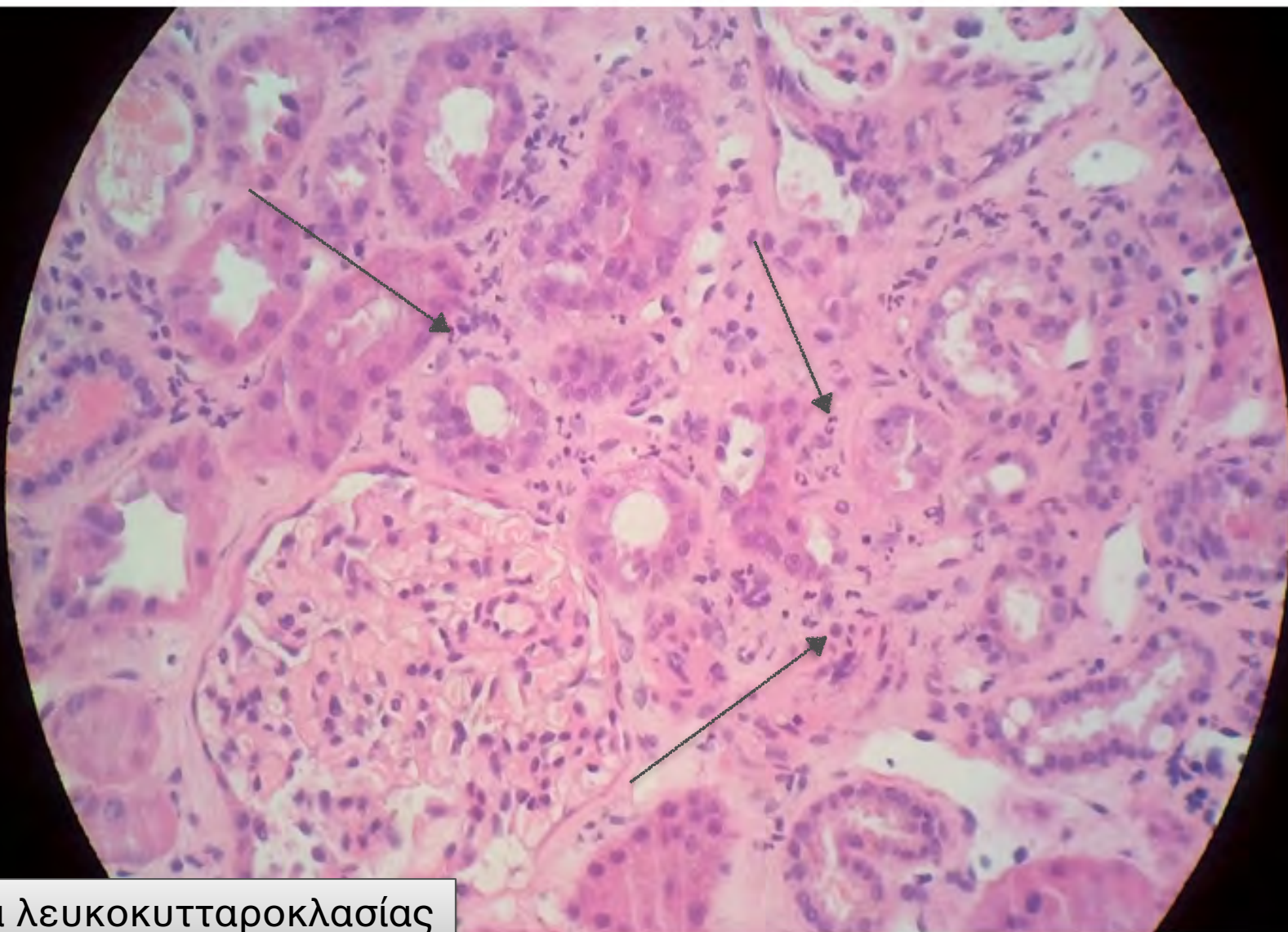
- Σωληναριακή ατροφία
- Οξεία σωληναριακή βλάβη
- Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι



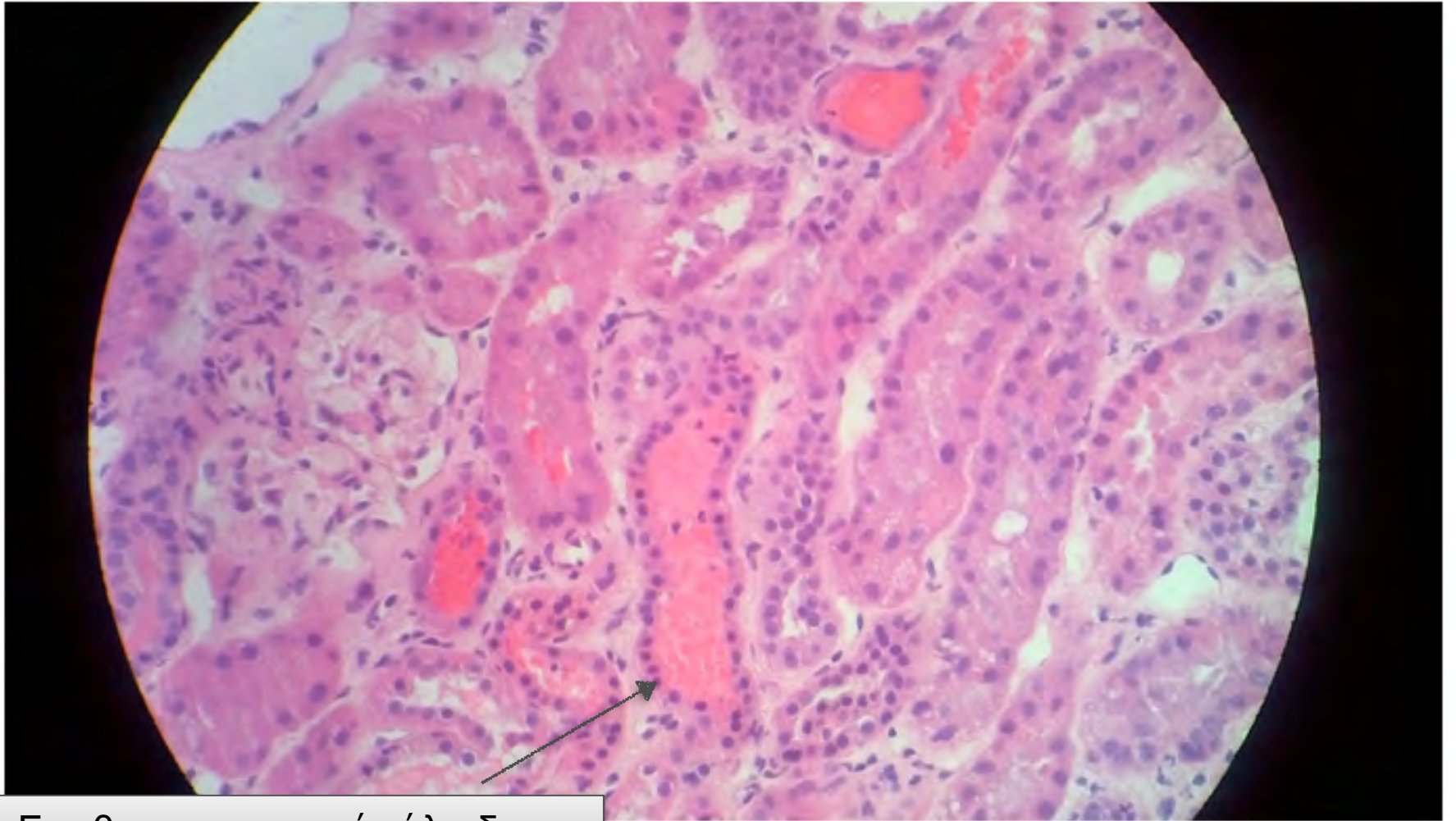
ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΙΣΤΟΣ

- Διάμεση ίνωση με κατά τόπους ήπιες φλεγμονώδεις διηθήσεις
- Στοιχεία πυρηνικής διάσπασης (λευκοκυτταροκλασία)





Στοιχεία λευκοκυτταροκλασίας



Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι

Βιοψία νεφρού

ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ: αρνητικός

ΠΟΡΙΣΜΑ

Ευρήματα ανοσοπενικής νεκρωτικής
σπειραματονεφρίτιδας με παρουσία μηνοειδούς
σχηματισμού

Θεραπεία

- Ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1000mg x3 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος σε δόση 48mg/ημέρα
- Κυκλοφωσφαμίδη per os σε δόση 1mg/kg ΒΣ/ημέρα (GFR<20ml/min)

Λόγω ταχείας επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας, ο ασθενής υποβλήθηκε σε 6 συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής βελτιώθηκε και δεν έχρηζε πλέον εξωνεφρικής κάθαρσης

chapter 13

Table 30 | Recommended treatment regimens for ANCA vasculitis with GN

Agent	Route	Initial dose
Cyclophosphamide ^a	i.v.	0.75 g/m ² q 3–4 weeks. Decrease initial dose to 0.5 g/m ² if age > 60 years or GFR < 20 ml/min per 1.73 m ² . Adjust subsequent doses to achieve a 2-week nadir leukocyte count > 3000/mm ³ .
Cyclophosphamide ^b	p.o.	1.5–2 mg/kg/d, reduce if age > 60 years or GFR < 20 ml/min per 1.73 m ² . Adjust the daily dose to keep leukocyte count > 3000/mm ³ .
Corticosteroids	i.v.	Pulse methylprednisolone: 500 mg i.v. daily × 3 days.
Corticosteroids	p.o.	Prednisone 1 mg/kg/d for 4 weeks, not exceeding 60 mg daily. Taper down over 3–4 months.
Rituximab ^c	i.v.	375 mg/m ² weekly × 4.
Plasmapheresis ^d		60 ml/kg volume replacement. <i>Vasculitis</i> : Seven treatments over 14 days if diffuse pulmonary hemorrhage, daily until the bleeding stops, then every other day, total 7–10 treatments. <i>Vasculitis in association with anti-GBM antibodies</i> : Daily for 14 days or until anti-GBM antibodies are undetectable.

ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; GBM, glomerular basement membrane; GFR, glomerular filtration rate; GN, glomerulonephritis; i.v., intravenous; p.o., orally.
^aGiven with pulse and oral steroids. An alternative i.v. cyclophosphamide dosing schema is 15 mg/kg given every 2 weeks for three pulses, followed by 15 mg/kg given every 3 weeks for 3 months beyond remission, with reductions for age and estimated GFR.⁷⁰⁵

^bGiven with pulse and oral steroids.

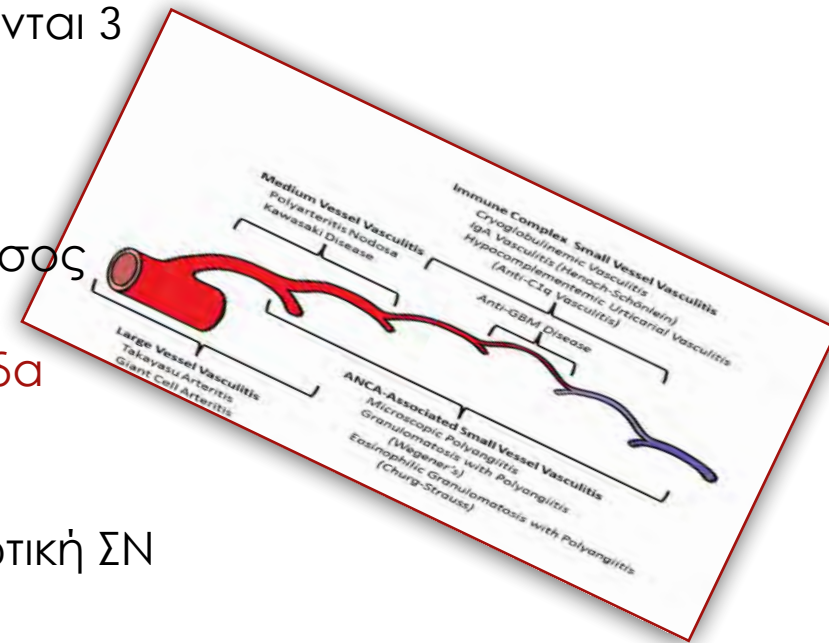
^cGiven with pulse and oral steroids.

^dNot given with pulse methylprednisolone. Replacement fluid is 5% albumin. Add 150–300 ml fresh frozen plasma at the end of each pheresis session if patients have pulmonary hemorrhage, or have had recent surgery, including kidney biopsy.

Κατάταξη συστηματικών αγγειίτιδων κατά Chapel Hill

■ Βάση των κριτηρίων Chapel-Hill αναγνωρίζονται 3 κλινικά σύνδρομα:

- **Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα** (στην οποία κατατάσσεται και η εξεταζόμενη περίπτωση)
- **Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα** (πρώην νόσος Wegener)
- **Εωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα** (σύνδρομο Churg-Strauss)



■ Νεφρική συμμετοχή: εστιακή τμηματική νεκρωτική ΣΝ με μηνοειδείς σχηματισμούς

■ Συνήθεις εντοπίσεις: ανώτερο & κατώτερο αναπνευστικό, δέρμα, οφθαλμοί & νευρικό σύστημα

■ Έως και 10% των περιπτώσεων ανοσοπενικής αγγειίτιδας με νεκρωτική ΣΝ είναι ANCA αρνητικές

Καρδιακή συμμετοχή στις συστηματικές αγγειίτιδες

- Ο συσχετισμός συστηματικής αγγειίτιδας (ΣΑ) με οξεία στεφανιαία νόσο σπάνια αναφέρεται
- Η συμμετοχή του καρδιαγγειακού στις αγγειίτιδες μικρού και μέσου μεγέθους είναι ασυνήθης και συχνά εντοπίζεται ως νεκροτομικό εύρημα
- Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός: αυξημένος επιπολασμός οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων λόγω της παρουσίας **οξείας ή χρόνιας φλεγμονής**
- Ποικίλες εκδηλώσεις: αρτηριίτιδα στεφανιαίων αγγείων (με στενώσεις, θρομβώσεις, δημιουργία ανευρυσμάτων), προσβολή του ενδοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένων και των βαλβίδων), του μυοκαρδίου και του περικαρδίου, διαταραχές αγωγιμότητας και τέλος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Διάγνωση στεφανιαίας νόσου σε νεκρωτικές σπειραματονεφρίτιδες

■ Σύσταση για συστηματική εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ και υπερηχογράφημα καρδιάς σε όλους τους ασθενείς με ΣΑ, ώστε να αποκαλυφθεί, αν υπάρχει, μια σιωπηλή και αδιάγνωστη στεφανιαία νόσος

■ Εάν παρά τον αρχικό φυσιολογικό παρακλινικό έλεγχο, εμφανισθεί κλινική συμπτωματολογία, τότε μπορεί να γίνει περαιτέρω εκτίμηση με μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Table 2 General characteristics of patients with systemic vasculitides and valvular involvement

Reference	Sex	Age	ANCA	Vasculitis Classification	Kidney	ENT	Organ Lungs	Involvement Eyes	Skin	Joints	Non-valvular cardiac lesion
Stöllberger [19]	M	56	ANCA -, anti-PR3 +	Unknown	Yes	-	-	-	Yes	Yes	-
Levine [15]	M	28	-	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	-	-	-	Yes
Davenport [6]	M	19	c-ANCA +, anti-PR3 +	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-
	M	53	c-ANCA +, anti-PR3 +	Wegener's granulomatosis	Yes	-	-	-	-	-	Yes
Grant [10]	M	32	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Goodfield [9]	M	25	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	Yes	-	-	-	Yes
Bruno [4]	F	63	ANCA +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	Yes	-	-	-	Yes
Herbst [12]	F	56	ANCA -	Wegener's granulomatosis	-	-	Yes	-	-	Yes	Yes
Gerbracht [8]	M	20	-	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	-	-	-	-
Greidinger [11]	M	15	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes	-
Leff [14]	M	17	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	Yes	-	Yes	Yes	-
Yanda [20]	F	77	-	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-	-
Dabbagh [5]	M	16	-	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	Yes	-	-	-
Fox [7]	M	20	ANCA +	Wegener's granulomatosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-
Anthony [2]	M	48	c-ANCA +, anti-PR3 +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	Yes	-	Yes	Yes	-
Paik [17]	M	48	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	-	Yes	Yes	-	-	-	-
Mishell [16]	M	65	ANCA +, anti-PR3 +	Wegener's granulomatosis	Yes	-	Yes	Yes	Yes	-	-
Ramakrishnan [18]	F	44	c-ANCA +	Wegener's granulomatosis	Yes	-	Yes	-	-	-	-
Aittaran [3]	M	52	-	Wegener's granulomatosis	-	Yes	-	-	-	-	-
Koyalakonda [13]	M	52	-	Wegener's granulomatosis	-	Yes	-	Yes	-	-	-
Present report	M	44	p-ANCA +, anti-PR3 -	Wegener's granulomatosis	-	Yes	-	-	-	-	-

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies; ENT: ear, nose and/or throat involvement; PR3: proteinase-3.

Συμπεράσματα

- Η περίπτωση αυτή παρουσιάζει ενδιαφέρον λόγω της **άτυπης εκδήλωσης** του ισχαιμικού συμβάματος, ως οξεία ρήξη της βαλβίδας, καθώς και λόγω της **ταυτόχρονης εμφάνισής** του με την αρχική εκδήλωση της αγγειίτιδας
- Υπογραμμίζεται και ο πιθανός ρόλος της **οξείας φλεγμονής** η οποία μπορεί να επιδεινώσει μια προϋπάρχουσα υποκλινική στεφανιαία νόσο και να οδηγήσει στην εκδήλωσή της
- Δυστυχώς δεν υπάρχει ιστολογική εξέταση της βλάβης του στεφανιαίου αγγείου που θα μπορούσε να επιβεβαιώσει τη συνύπαρξη μιας αγγειιτιδικού τύπου βλάβης, πέρα από την αναμενόμενη αθηρωματική αλλοίωση της στεφανιαίας νόσου