



**ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ
ΗΜΕΡΕΣ**
Ρευματολογίας



**31/05
02/06**
2019

Elite Hotel
Καθαμάτα



Συζήτηση Περιστατικού Ρευματολογική Μονάδα / ΓΝΑ Σισμανόγλειο

Αργυρίου Ευαγγελία

Μποκή Κυριακή

Περιστατικό – Σύνομη περιγραφή

Άνδρας ασθενής 38 ετών

Ιστορικό Οροαρνητικής RA (2014) / Θεραπεία υπό Adalimumab (για 2 έτη)

Εικόνα Κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (GPA)

(Νοσηλεία προ 2,5 ετών)

Κλινικά: Ρινική Επίσταξη - Αιμόπτυση - Σκληρίτιδα - Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (άμφω) - Πορφύρα κάτω άκρων

Απεικονιστικός + Εργαστηριακός έλεγχος:

Κυψελιδική αιμορραγία / Λευκωματουρία + Σπειραματική Αιματοουρία / c-ANCA(+) / pR3(+) >200U

Βιοψία νεφρού: Εστιακή Τμηματική Νεκρωτική Σπειραματονεφρίτιδα - Ανοσοπενική

Θεραπεία: Επαγωγή ύφεσης και συντήρηση → **Rituximab** (4 κύκλοι)

ΥΠΟΤΡΟΠΗ υπό αγωγή συντήρησης με Rituximab (προ 7 μήνου)

Αρθραλγίες - Μυαλγίες - Αρτηριακή Υπέρταση

Απεικονιστικά: Παρουσία **ογκόμορφης διαμόρφωσης στην πύελο (ΔΕ) νεφρού**

ΥΠΟΤΡΟΠΗ??

7 μήνες μετά από τελευταία χορήγηση Rituximab

- **Αρθραλγίες** μεγάλων αρθρώσεων - **Μυαλγίες**
- Αναφερόμενο επεισόδιο **αιμόπτυσης**
- **Αρτηριακή υπέρταση** (160/90 mmHg)

Εργαστηριακός Έλεγχος			
Hct % / Hb g/ml	43 / 15.3	H/Λ λευκωμάτων	γ=10.1%
WBC (τύπος %)	7020 (58/31/7)	ANA	1/160 (στικτός)
Αιμοπετάλια	287000	ENAs	αρνητικά
Ουρία / Κρεατινίνη (mg/dL)	49 / 1.1	C3 / C4	144 / 29
SGOT / SGPT / γ-GT (U/L)	31 / 50 / 48	c-ANCA / PR3	(-) / 32.3 (<20 Units)
CRP / LDH (U/L)	1035 / 214	p-ANCA / MPO	(-) / (-)
ΓΕΝΙΚΗ ΟΥΡΩΝ	κ.φ	Myoscreening	Mi2β(+)
Λεύκωμα ούρων 24ώρου	296 mg /24h	CRP (mg /L) / ΤΚΕ(mm/h)	(-) / 9

Παρούσα Νόσος – Απεικονιστικός Έλεγχος

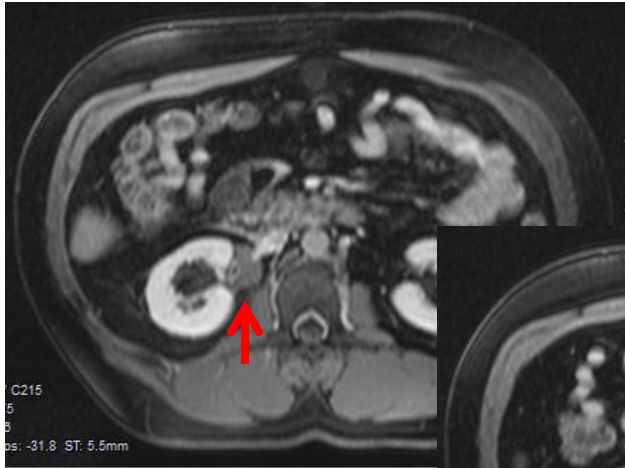
- **HRCT Θώρακος:** Χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **Triplex καρδιάς / triplex νεφρικών αρτηριών:** Χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **U/S νεφρών:** ↓ μέγεθος (ΔΕ) νεφρού
- **HRCT άνω και κάτω κοιλίας:** (ΔΕ) νεφρός → Σαφών ορίων υπόπυκνο μόρφωμα (2.7 x 7 cm) στην πύελο του νεφρού

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

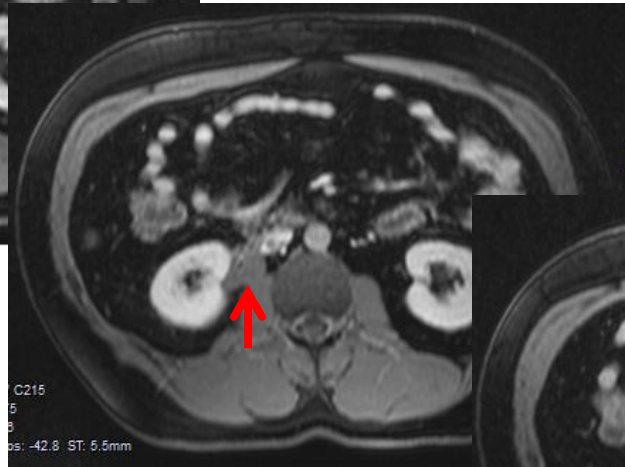
- **Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών (Tc^{99m} DMSA):**
Λειτουργία (ΑΡ) νεφρού: 77% / (ΔΕ) νεφρού: 23% (Φ.Τ: 44-56%)
- **Κυτταρολογική εξέταση ούρων:** χωρίς στοιχεία κακοήθειας

MRI οπισθοπεριτοναϊκού χώρου

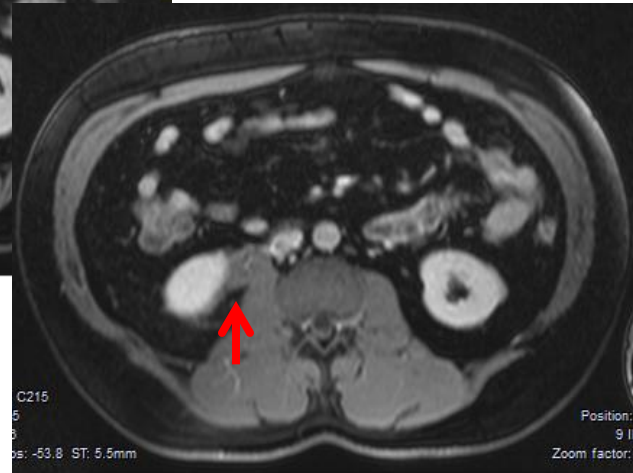
MRI οπισθοπεριτοναϊκού χώρου



Στα όρια της πυέλου και στο αρχικό τμήμα του ουρητήρα



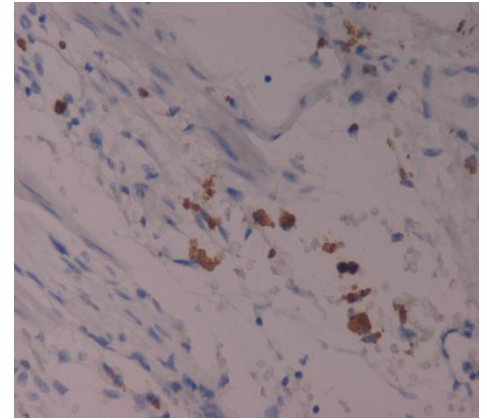
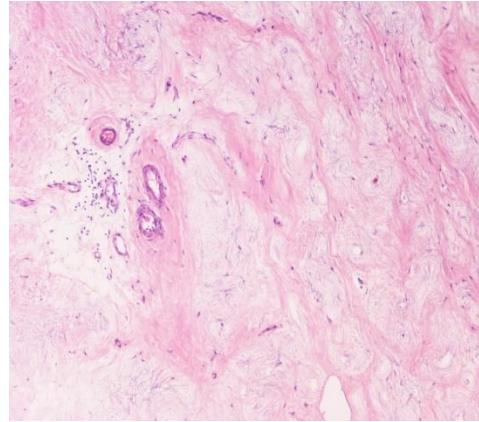
Σε επαφή με μείζονα ψοΐτη



Επέκταση περινεφρική

Νεφρεκτομή - Ιστολογική εικόνα ανατομικού παρασκευάσματος

Περιπελική περιοχή



ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Λ
*

** Περινεφρικό λίπος

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ογκόμορφη Ινδοκύτταρα Εξονοσία - στροβιλώδους κατανομής - περίφ

Φλεγμονώδης ΨΕΥΔΟΟΓΚΟΣ του Νεφρού

Εστιακά και κυρίως περί των αγγείων αναγνωρίζονται φλεγμονώδεις αθροίσεις με **λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα**, όπου ο λόγος **IgG4 / IgG πλασματοκύτταρα υπολογίζεται ~ 40%**

Φλεγμονώδης ψευδοόγκος του νεφρού – Διαφορική Διάγνωση

Πρωτοπαθείς Φλεγμονώδεις Ψευδοόγκοι Νεφρού



Ξανθοκοκκιωματώδης Πυελονεφρίτιδα

Κοκκίωμα / Μακροφάγα – Lipid laden

Φλεγμονώδης Μυοϊνοβλαστικός όγκος

Λεμφοκύτταρα / Πλασματοκύτταρα / Μυοϊνοβλάστες

Μαλακοπλακία

Κοκκίωμα / Μακροφάγα – Σωματίδια Michaelis Gutmann

Φλεγμονώδεις Ψευδοόγκοι Νεφρού / Συστηματικά Νοσήματα

Σαρκοείδωση

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)

Σύνδρομο IgG4

Φλεγμονώδης ψευδοόγκος του νεφρού – Διαφορική Διάγνωση

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)

Φλεγμονώδης Μυοϊνοβλαστικός όγκος

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA)

ΜΥΟΪΝΟΒΛΑΣΤΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ

✓ Πρωτοπαθής όγκος

✓ Συνήθως σαφώς περιγεγραμμένος εντός του νεφρικού παρεγχύματος

✓ Ανίχνευση μετάθεσης ALK-1 γονιδίου με in situ υβριδισμό (μέθοδος FISH) → **ΑΡΝΗΤΙΚΟ**

Mod Pathol. 2011 Apr;24(4):606-12. doi: 10.1038/modpathol.2010.226. Epub 2011 Feb 4.

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) – Ψευδοόγκος στο Νεφρό

Βιβλιογραφία	Ηλικία Φύλο	Ανώτερο Αναπνευστικό: 1 Κατώτερο Αναπνευστικό:2 Σπειραματονεφρίτιδα:3	Πρωτοδιάγνωση	Παρουσία ANCA αντισωμάτων	Κοκκιωματώδης Φλεγμονή
1. <i>Nephron</i> . 1994;68:500-504	45 / Female	1	✓	c-ANCA	✓
2. <i>Urology</i> . 1986;28:307-309	45 / Male	1,2,3	-	-	✓
3. <i>Scand J Rheumatol</i> . 1992;21:204-205	47 / Male	2	-	-	✓
4. <i>AJR</i> 1978;130:233-238	27 / Female	1,2,3	-	-	✓
5. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2000;174:1597-1598.	68 / Male	1,2	✓	p-ANCA	✓
6. <i>Urology</i> .2005;65:798.	61 / Male	1	-	-	✓
7. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2004;19:984Y987	66 / Male	1	-	c-ANCA / PR3	✓
8. <i>Urology</i> .2008;71:547 e1-2.	72 / Female	1	✓	p-ANCA	✓
9. <i>Am J Roentgenol</i> .2001;176:116-118.	29 / Male	-	✓	c-ANCA	✓
10. <i>Br J Urol</i> . 1993;72:980Y981	-	-	-	-	-
11. <i>Rev Med Interne</i> . 1983;4:155-158	-	1	-	-	✓
12. <i>Eur Radiol</i> . 2000;10:1265-1267	24 / Male	1,3	✓	c-ANCA / PR3	✓
13. <i>J Rheumatol</i> . 1999;26:457-458.	-	-	-	-	-
14. <i>Rheumatol Int (2009)</i> 29:679–683	59 / Female	1	✓	c-ANCA / PR3	✓
15. <i>Am J Surg Pathol</i> 2014;38:1444–1448	48 / Female	1,3	✓	c-ANCA / PR3	✓

Βιοψίες ασθενών με GPA - Παρουσία IgG4 πλασματοκυττάρων

IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases[☆]

Sing Yun Chang MD^a, Karina A. Keogh MD^b, Jean E. Lewis MD^a, Jay H. Ryu MD^b, Lynn D. Cornell MD^a, James A. Garrity MD^c, Eunhee S. Yi MD^{a,*}

^aDivision of Anatomic Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

^bDivision of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

^cDepartment of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

Received 11 April 2013; revised 24 May 2013; accepted 31 May 2013

IgG4 Plasma Cell Infiltration in Granulomatosis with Polyangiitis (formerly Wegener's) Lung Biopsies

Mollie Carruthers¹, Shweta Shinagare², Arezou Khosroshahi¹, Vikram Deshpande² and John H. Stone¹, ¹Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, ²Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Meeting: **2012 ACR/ARHP Annual Meeting**

ΒΙΟΨΙΕΣ 43 ΑΣΘΕΝΩΝ

Ρινοφάρυγγας:13 / Στοματική κοιλότητα:1

Οφθαλμοί:7 / Πνεύμονες:14 / Νεφροί:4 / Δέρμα:3 / Μήνιγγα:1

	IgG4 cells / hpf	IgG4/IgG	ANCA
Βιοψία νεφρού 1	5	43%	c-ANCA
Βιοψία νεφρού 2	6	58%	C-ANCA
Βιοψία νεφρού 3	26	39%	c-ANCA/PR3
Βιοψία νεφρού 4	30	77%	c-ANCA

Characteristics	GPA	IgG4-RD	P value
IgG4 plasma cells / hpf	25	101	0.035
Tissue eosinophilia	3/9 (33%)	3/5 (60%)	NS
Storiform fibrosis	3/9 (33%)	5/5 (100%)	0.03*
Obliterative phlebitis	0 (0)	4/5 (80%)	0.005*

GPA – Σύνδρομο IgG4 / OVERLAP

IgG4 στον ορό του ασθενούς
292mg/dL (>135mg/dL)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ✓ IgG4/IgG = 40%
- ✓ Στροβιλώδης Ίνωση

(39.1%) as GPA. The mean age at diagnosis was 70.7 years (range 50-90 years) and 27 patients (69.5%) had been previously diagnosed with Sjögren's syndrome. The mean IgG4 level at diagnosis was 135 mg/dL (range 10-292 mg/dL) and 27 patients (69.5%) had been previously diagnosed with Sjögren's syndrome. The mean age at diagnosis was 70.7 years (range 50-90 years) and 27 patients (69.5%) had been previously diagnosed with Sjögren's syndrome. The mean IgG4 level at diagnosis was 135 mg/dL (range 10-292 mg/dL) and 27 patients (69.5%) had been previously diagnosed with Sjögren's syndrome.

Σύνδρομο IgG4

($r=0.398$) ESR ($r=0.327$) and CRP ($r=0.373$)

[Autoimmun Rev. 2017 Oct;16\(10\):1036-1043. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.020. Epub 2017 Aug 2.](#)

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome.

Danlos FX¹, Rossi GM², Blockmans D³, Emmi G⁴, Kronbichler A⁵, Durupt S⁶, Maynard C⁷, Luca L⁸, Garrouste C⁹, Lioeger B¹⁰, Mourot-Cottet R¹¹, Dhote R¹², Arlet JB¹³, Hanslik T¹⁴, Rouvier P¹⁵, Ebbo M¹⁶, Puéchal X¹, Nochy D¹⁷, Carlotti A¹⁸, Mouthon L¹⁹, Guillevin L¹, Vaglio A², Terrier B²⁰, French Vasculitis Study Group.

act activity and inflammatory

Immunol. 2019 Apr;38(4):1147-115

Πολυκεντρική Μελέτη / 18 ασθενείς με GPA + IgG4-RD

- Ταυτόχρονη εκδήλωση και των δύο νοσημάτων σε ποσοστό 72%
- Σίγουρη διάγνωση IgG4-RD ~ 28%
- Εικόνα Περιαρτίτιδας (50%) – Οπισθοβολβική μάζα + Διάμεση νεφρίτιδα(22%) – Παρασπονδυλική Ίνωση (17%)
- Ανταπόκριση σε αγωγή με Rituximab / Υποτροπή – GPA (56%) / IgG4-RD (28%)

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Overlap - GPA / Σύνδρομο IgG4

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- ❖ Γιατί η κλινική εικόνα του ασθενούς περιπλέκεται με εκδήλωση συμβατή με IgG4-RD, ενώ ήταν σε θεραπεία με **Rituximab**?
- ❖ Ποια θα ήταν η επόμενη θεραπευτική επιλογή?
 - Συνεχίζουμε υπό Rituximab?
 - Επιλέγουμε άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία?

Ευχαριστούμε