

Γενικευμένη Κοκκιωμάτωση Wegener με αρνητικά ANCA

Δ. Παπαϊωαννίδης
Μαριάνθη Φωτεινού
Φ. Συμεωνίδης
Ανθούλα Παπαγιάννη
Ελένη Αθανασίου
Χ. Γιώτης

Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Ν. Άρτας και
Παθολογοανατομικό Τμήμα Ν.Ν.Θ.Α.
«Η Σωτηρία»

Περίληψη

Η KW είναι νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα, που προσβάλλει το ανώτερο αναπνευστικό, τους πνεύμονες και σε μικρότερο ποσοστό τους νεφρούς, καθώς και άλλα όργανα. Σημαντικό διαγνωστικό ρόλο τα τελευταία χρόνια έχουν τα αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA), που είναι θετικά σε ποσοστό πάνω από 90% των περιπτώσεων γενικευμένης KW σε ενεργό φάση.

Γυναίκα ηλικίας 58 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω πυρετού, αιμοπτύσεων, αρθραλγιών, ανορεξίας και καταβολής από μηνός. Διαπιστώθηκε μικροσκοπική αιματοουρία και κυλινδρουρία, ενώ ο ακτινολογικός έλεγχος έδειξε την παρουσία πνευμονικών διηθήσεων. Ο έλεγχος για ANCA (3 φορές σε διάστημα 2 μηνών) απέβη αρνητικός. Η ασθενής υποβλήθηκε σε νοσοκομείο των Αθηνών σε ανοικτή βιοψία πνεύμονος και διαδερμική βιοψία νεφρού. Η ιστολογική εξέταση των ληφθέντων υλικών έδειξε νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή των πνευμόνων και εστιακή τμηματική ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα. Με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης (σε ενδοφλέβιες ώσεις) σημειώθηκε υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και η ασθενής ένα χρόνο μετά είναι σε κλινική ύφεση.

Τονίζεται ότι η διάγνωση της KW πρέπει να στηρίζεται στα κλινικά ευρήματα και όχι στην απλή παρουσία των ANCA. Η ανεύρεση ANCA στον ορό ασθενών με κλινική εικόνα συμβατή με KW ενισχύει τη διάγνωση, η οποία όπως πρέπει να επιβεβαιώνεται ιστολογικά.

Η κοκκιωμάτωση Wegener (KW) είναι συστηματική νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα, που προσβάλλει το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις και σε μικρότερο ποσοστό τους νεφρούς, καθώς και άλλα όργανα και συστήματα (1,2). Στην περιορισμένη μορφή (limited form) η νόσος εντοπίζεται μόνο στο ανώτερο αναπνευστικό ή και τους πνεύμονες, ενώ στη γενικευμένη μορφή προσβάλλονται επιπλέον οι νεφροί, καθώς και άλλα όργανα. Η σοβαρότητα των βλαβών και ο κίνδυνος για τη ζωή του ασθενούς (π.χ. από βαριά πνευμονική αιμορραγία, οξεία ολιγουρία κ.λ.π.) απαιτούν η ορθή διάγνωση να γίνει έγκαιρα για να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα. Κλασικά η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην κλινική εικόνα (που πολλές φορές δημιουργεί διαγνωστικές δυσκολίες και σύγχυση) και επικυρώνεται με τη βιοψία πάσχοντος οργάνου και την ιστολογική εξέταση των ληφθέντων δειγμάτων. Σημαντική διαγνωστική βοήθεια προσφέρει τα τελευταία χρόνια ο έλεγχος για την παρουσία στον ορό των ασθενών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA)

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία με το περιοδικό:

Δ. Παπαϊωαννίδης

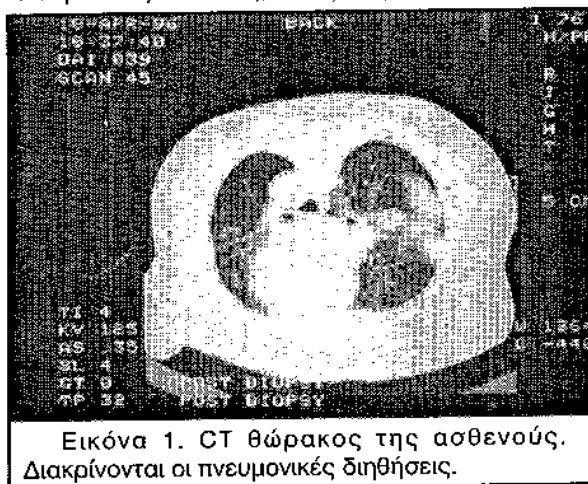
Τ.Θ. 92 - 47100 ΑΡΤΑ

Τηλ. (0681) 72387 - και 22222

(3,4,5). Πολλοί κλινικοί γιατροί ισχυρίζονται ότι σε περιπτώσεις ασθενών με θετικά ANCA και εκδηλώσεις από το ανώτερο ή/και κατώτερο αναπνευστικό ή και άλλα όργανα, η διάγνωση KW μπορεί να τεθεί χωρίς βιοψία και ιστολογική επιβεβαίωση, εφόσον ο έλεγχος για ANCA (ιδίως C-ANCA ή αντι-πρωτεΐνωση 3) αποβεί θετικός. Στη συνέχεια περιγράφεται σύντομα περίπτωση γενικευμένης KW με αρνητικά ANCA σε επανειλημμένους ελέγχους, όπου η σωστή διάγνωση τετέθη με βιοψία πνεύμονος και νεφρού.

Περιγραφή της περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 58 ετών εισήχθη στο Νοσοκομείο Άρτας επειδή από μηνός περίπου εμφάνιζε απογευματινό πυρετό (37.4° έως 38°C), καταβολή δυνάμεων, βήχα με αιμόφυρτα πτύελα, ανορεξία και μυαλγίες. Στον ακτινολογικό έλεγχο που έγινε διαπιστώθηκαν αμφοτερόπλευρες πνευμονικές σκιάσεις, ιδίως δεξιά (εικόνα 1). Τις



Εικόνα 1. CT θώρακος της ασθενούς. Διακρίνονται οι πνευμονικές διηθήσεις.

τελευταίες μέρες εμφάνισε διάχυτες αρθραλγίες και ήπια διόγκωση των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων άμφω. Λεπτομερής εργαστηριακός έλεγχος (στο Νοσοκομείο Άρτας και στο Παν/κό Νοσοκομ. Ιωαννίνων) έδειξε: Ht 32%, Hb 10,5g/dl, λευκά 8,600 κκx αίματος, με φυσιολογικό τύπο, αιμοπετάλια 340,000 κκx αίματος, TKE 80 mm/h, σάκχαρο αίματος 95 mg/dl, ουρία 29 mg/dl, κρεατινίνη ορού 1,2 mg/dl, ηπατικά ένζυμα ΚΦ, ηλεκτρολύτες ορού ΚΦ, λευκώματα ορού 7,2 g/dl (λευκωματίνη 3,2 g/dl και σφαιρίνες 4g/dl), χολερυθρίνη 0,7 mg/dl, CRP 67 mg/l (ΦΤ 0-5 mg/dl), RF 74 IU/ml (ΦΤ 0-10 IU/ml), C3 1,59 g/l (ΦΤ 0,66 - 1,5) C4 0,68 g/l (0,1-0,4), ANA (-), ANCA (-). Γενική ούρων: 12-20 ερυθρά Κ.Ο.Π., πολλά από αυτά δύσμορφα, Hb (++) , λεύκωμα (++) . Καλλιέργειες ούρων και αίματος (-), δερμοαντίδραση Mantoux (-), εξέταση πτυέλων για οξεία τοξοα (-), κυτταρολογικές πτυέλων (-). Έγινε διαθωρακική βιοψία πνεύμονος με βελόνη υπό έλεγχο με CT, που ήταν αρνητική για κακοήθεια. Παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος δε σημειώθηκε κλινική και ακτινολογική βελτίωση. Η ασθενής μεταφέρθηκε στο Νοσοκομείο «Σωτηρία» στην Αθήνα όπου υποβλήθηκε σε ανοικτή βιοψία πνεύμονος, που αποκάλυψε την ύπαρξη νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής. Επανελέγχος για ANCA ήταν αρνητικός. Στη συνέχεια η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία νεφρού

και η ιστολογική εξέταση των ληφθέντων δειγμάτων στο Νεφροπαθολογοανατομικό τμήμα του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» έδειξε αλλοιώσεις εστιακής τμηματικής σπειραματονεφρίτιδας με υπερπλαστικά φαινόμενα, που θίγουν το 20% των νεφρώνων και με αρνητικά ευρήματα ανοσοφθορισμού (ήπια ανοσοπενική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα).

Με βάση τα ανωτέρω ετέθη η διάγνωση της κοκκιωματώσης Wegener και η ασθενής άρχισε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη, σε δόση 48mg ημερησίως, με σταδιακή ελάττωση της δόσης και διακοπή μετά από 12 μήνες. Επίσης, χορηγήθηκαν 6 ενδοφλέβιες μηνιαίες ώσεις με 1 gr κυκλοφωσφαμίδης. Με την ανωτέρω αγωγή σημειώθηκε εντυπωσιακή βελτίωση και η ασθενής είναι σε πλήρη ύφεση χωρίς συμπτώματα από το αναπνευστικό, χωρίς αιματοουρία, με Ht 42 % και TKE 14mm/h. Μετά τη συμπλήρωση των ώσεων κυκλοφωσφαμίδης, ακολουθεί αγωγή με αζαθειοπρίνη 100mg ημερησίως από το στόμα.

Συζήτηση

Οι περισσότεροι ασθενείς (>80%) με KW έχουν θετικά ANCA, που δίνουν διάχυτο ή στικτό κυτταροπλασματικό φθορισμό (C-ANCA, που στρέφονται κατά πρωτεΐνωση-3), ενώ στο υπόλοιπο ποσοστό παρατηρείται περιπυρηνικός φθορισμός (P-ANCA, που στρέφονται κυρίως κατά μυελοϋπεροξειδάσης) (1,5). Τα αντιPR3 C-ANCA αποτελούν έναν ευαίσθητο και ειδικό διαγνωστικό δείκτη για την KW(3). Σε εργαστήρια με μεγάλη εμπειρία η ειδικότητα των C-ANCA για την KW είναι γύρω στο 95%. Η ευαισθησία εξαρτάται από την έκταση και την ενεργότητα της νόσου: είναι γύρω στο 50-60% σε ασθενείς με περιορισμένη (limited) μορφή KW ή σε αρχική φάση της νόσου (τα συμπτώματα περιορίζονται στο ανώτερο ή / και κατώτερο αναπνευστικό χωρίς κλινικές ενδείξεις αγγειίτιδας) και πλησιάζει το 100% σε ασθενείς με ενεργό γενικευμένη νόσο, που χαρακτηρίζεται από εκδηλώσεις αγγειίτιδας μικρών αγγείων (6,7). Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση οι Rao και συν. έδειξαν ότι η ευαισθησία των C-ANCA για την KW κυμαίνεται από 34% έως 92%, όχι όμως και η ειδικότητα (88% έως 100%) (8). Ακόμα, διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία των C-ANCA είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ενεργό νόσο εν συγκρίσει με ασθενείς σε ύφεση. Σε ενεργό KW η ευαισθησία είναι 91% και η ειδικότητα 98,6%, ενώ σε νόσο σε ύφεση η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι αντιστοίχως 63% και 99,5% (8). C-ANCA δεν ανιχνεύονται συνήθως σε ασθενείς με KW σε ύφεση μετά από θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα, ενώ ο τίτλος των C-ANCA σε ασθενείς σε μερική ύφεση είναι γενικά χαμηλός (4).

C-ANCA μπορεί να βρεθούν σε μικρότερο όμως ποσοστό και σε ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή σύνδρομο Churg-Strauss και πολύ σπανίως λοιμώξεις (π.χ. AIDS, ενδοκαρδίτιδα, αμοιβαδικό απόστημα) (3,4,5,9,10). Στις περιπτώσεις ασθενών με λοίμωξη ο στόχος των C-ANCA συνήθως δεν είναι η PR3, αλλά κάποιο άγνωστο ακόμα αντιγόνο.

Από τα ανωτέρω είναι εμφανές ότι η ειδικότητα

των C-ANCA για KW είναι πολύ μεγάλη, η ευαισθησία όμως ποικίλλει ευρέως. Ο έλεγχος για ANCA είναι χρήσιμος σε περιπτώσεις ολιγοσυμπωματικής ή άτυπης KW. Έτσι, η ανεύρεση C-ANCA σε ασθενείς με περιορισμένη ή σε αρχική φάση KW ή σε ασθενείς με άτυπες εκδηλώσεις (π.χ. υποτροπιάζουσα μέση ωτίτιδα, κρανιακή πολυνευρίτιδα, αισθητική κώφωση, σκληρίτιδα, πρόπτωση, οφθαλμικού βολβού, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, μάζες μαστού, μυοσκελετικά ενοχλήματα χωρίς προσβολή πνευμόνων ή νεφρών κ.α.), θα κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη προς μια συστηματική αγγειίτιδα και θα ωθήσει τον θεράποντα ιατρό στη διενέργεια βιοψίας σε πάσχον όργανο.

Συμπερασματικά, η παρουσία ANCA (ιδίως C-ANCA στον ορό ασθενών με κλινικές ενδείξεις αγγειίτιδας αποτελεί ισχυρό διαγνωστικό στοιχείο για KW ή συναφή συστηματική αγγειίτιδα, αν και η συσχέτιση δεν είναι απόλυτη. Η διάγνωση της KW δεν πρέπει να στηρίζεται μόνο στην παρουσία ANCA και στην κλινική εικόνα, αλλά απαιτείται και ιστολογική επιβεβαίωση.

SUMMARY

Generalized Wegener's granulomatosis with negative ANCA testing

D. Papaioannidis, M. Fotinou, Ph. Symeonidis, A. Papayianni, E. Athanasiou, C. Yiotis.

Wegener's granulomatosis (WG) is a multisystem disease characterized by necrotizing granulomatous vasculitis affecting the upper respiratory system, the lungs, and less frequently the kidneys, as well as other organs and systems. Most cases, especially the generalized active forms are associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Many clinicians in order to diagnose and treat WG do not accept biopsy and histological confirmation as an essential procedure in patients with clinical manifestations suggestive of WG and positive ANCA testing. We describe a 58-year-old woman with WG involving the lungs, joints and kidneys with negative AN-

CA in repeated testing. We believe that the presence of ANCA in the serum of patients with multisystem disease strongly suggests a diagnosis of WG, but the definite diagnosis should rely on biopsy findings.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS, Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 949-86.
2. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997; 11: 259-84.
3. Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 987-1011.
4. Παπαϊωαννίδης ΔΧ, Χατζηγεωργίου ΓΧ, Γιώτης ΧΧ. Ο διαγνωστικός ρόλος των ANCA στις παθήσεις των πνευμόνων. *Πνεύμων* 1997;10 (2β): 234-41.
5. Kallenberg CGM. Laboratory findings in the vasculitides. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997; 11: 395-421.
6. Cohen Tervaert JW, van den Woude FJ, Fauci AS et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2461-5.
7. Nolle B, Specks U, Ludemann J et al. Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1988; 111: 28-40.
8. Rao JK, Winberger M, Oddone EZ et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 120: 925-32.
9. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 911-47.
10. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V et al. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil antibody. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 48-51.