



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

Γυναίκα 79 ετών με παρατεινόμενο εμπύρετο κι ηωσινοφιλία

ΚΟΥΤΣΟΥΒΕΛΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Διευθυντής Ε' Παθολογικής Κλινικής

ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΡΥΔΙΚΗ

Ειδικευόμενη Ιατρός

Παρούσα νόσος

- Ασθενής 79 ετών προσήλθε στο ΤΕΠ (12/16) λόγω εμπυρέτου έως $\theta:38.5C$ από μηνός.
- Τα πυρετικά κύματα ήταν καθημερινά, συνήθως κατά τις βραδινές ώρες και συνοδεύονταν από φρίκια κι εφίδρωση.
- Ταυτόχρονα, παρουσίαζε αίσθημα καταβολής, μυαλγίες μηρών κι απώλεια σωματικού βάρους περί τα 2kg (γενικά συμπτώματα).
- Για το λόγο αυτό, η ασθενής είχε εκτιμηθεί από ιδιώτη ιατρό κι είχε λάβει πληθώρα αντιβιοτικών (αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, κλαριθρομυκίνη, κεφορανίδη, αμικασίνη κι οσελταμιβίρη), χωρίς κλινική ανταπόκριση.

Ατομικό αναμνηστικό

- Πρόσφατα διαγνωσθέν (προ 9/μήνου) και χειρουργηθέν διηθητικό καρκίνωμα αριστερού μαστού, με σύστοιχους λεμφαδένες ελεύθερους διήθησης (βάσει ιστολογικής), grade II, στάδιο T2NoMx.
- Η ασθενής είχε αντιμετωπιστεί με μαστεκτομή (03/16) κι έκτοτε ελάμβανε p.o. αναστολέα αρωματάσης (λετροζόλη).
- Αποφρακτικό σύνδρομο (ήπιας-μέτριας βαρύτητας) και νόσος μικρών αεραγωγών, αρχόμενα από έτους, υπό αγωγή με εισπνεόμενο β2-διεγέρτη (ινδακατερόλη).
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (ευθυροειδική)
- Οστεοπενία γνωστή από 2/ετίας (DEXA ΟΜΣΣ)

Ατομικό αναμνηστικό

- Αρτηριακή υπέρταση υπό αμλοδιπίνη, βαλσαρτάνη, νεμπιβολόλη
- Υπερλιπιδαιμία υπό ατορβαστατίνη
- Κάταγμα λεκάνης (προ 5/ετίας)
- Σκωληκοειδεκτομή σε νεαρή ηλικία
- Στη φαρμακευτική της αγωγή περιλαμβάνονταν, επίσης, παντοπραζόλη κι ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- Αλκοόλ (-), κάπνισμα (-), αλλεργίες (-)
- Επάγγελμα: δασκάλα ζωγραφικής

Κλινική εξέταση

- **Ζωτικά σημεία:**

ΑΠ: 100/60mmHg, SpO₂: 93% (FiO₂:21%),
HR:88bpm, θ: 36.6C (λήψη παρακεταμόλης)

- **Εξέταση ανά σύστημα:**

- κεφαλή/τράχηλος: καρωτίδες χωρίς φύσημα, κροταφικές σφύζουσες άμφω

- πνεύμονες: α.ψ.ομότιμο, φυσιολογικό άμφω (αρχικά)

- καρδιά: S1, S2 ρυθμικοί, χωρίς φύσημα

- κοιλία: M,E,A, (+) εντερικοί ήχοι, ήπαρ οριακά ψηλαφητό, ανώδυνο, σπλην αφηλάφητος

- άκρα: μηριαίες ψηλαφητές άμφω

- ANE: προσανατολισμένη (x3), ισοκορική με (+) ΦΤΚ άμφω, εγκεφαλικές συζυγίες κ.φ, τετρακινητική με ομότιμη μυϊκή ισχύ σε άνω και κάτω άκρα, φυσιολογική αισθητικότητα.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

- Κατά τη διάγνωση του Ca μαστού, η ασθενής είχε υποβληθεί σε C/T θώρακος στα πλαίσια σταδιοποίησης, η οποία ανέδειξε ασαφή οζώδη αλλοίωση δ:6mm στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο κι ολιγάριθμους λεμφαδένες έως 1.3cm στο μεσοθωράκιο.
- Λίγες ημέρες προ της εισαγωγής της, υποβλήθηκε εκ νέου σε C/T θώρακος (11/16), που ανέδειξε πολλαπλές οζώδεις αλλοιώσεις σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία, η μεγαλύτερη εκ των οποίων στο δεξιό μέσο λοβό (δ:6mm), επίταση του διάμεσου πνευμονικού δικτύου, ενώ επανελέγχθηκαν οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες.
- Επίσης, διενεργήθηκε στον ίδιο χρόνο C/T ΑΚΚ χωρίς παθολογικά ευρήματα.

ID: 154393
Birthdate: 1937.01.01
Sex: F
Img #: 23/24

Acc #:
Modality: CT
Acq date: 2016.11.18
Acq time: 17:58:25

R

L

Ref phys:
St: Thorax^ThoraxSeqHR_AG
Se: [# 2] ThorSeqHR1 2.5 B6...
W: 1600HU, L: -650HU

120.00 KV, 110.00 mA, 750.0...
Slice th: 2.50 mm
Slice loc: -122.24
P.ng pos: -134.75,-291.75,-12...

Εργαστηριακός έλεγχος

	Φυσιολογικές τιμές	1 ^η ημέρα νοσηλείας
WBC	4-10.000/ μ L	15.050/μL
NEU	2-7.700/ μ L	11.260/μL
EOS	40-400/ μ L	2.140/μL
Hct	37-51%	28.5%
HGB	12-17.5g/dL	9.1g/dL
MCV	80-98fL	80.3fL
MCHC	32-36g/dL	32g/dL
PLT	150-400.000/ μ L	720.000/μL
ΔΕΚ	0.5-2%	1.53%
TKE	0-20mm/hr	114mm/hr

Εργαστηριακός έλεγχος

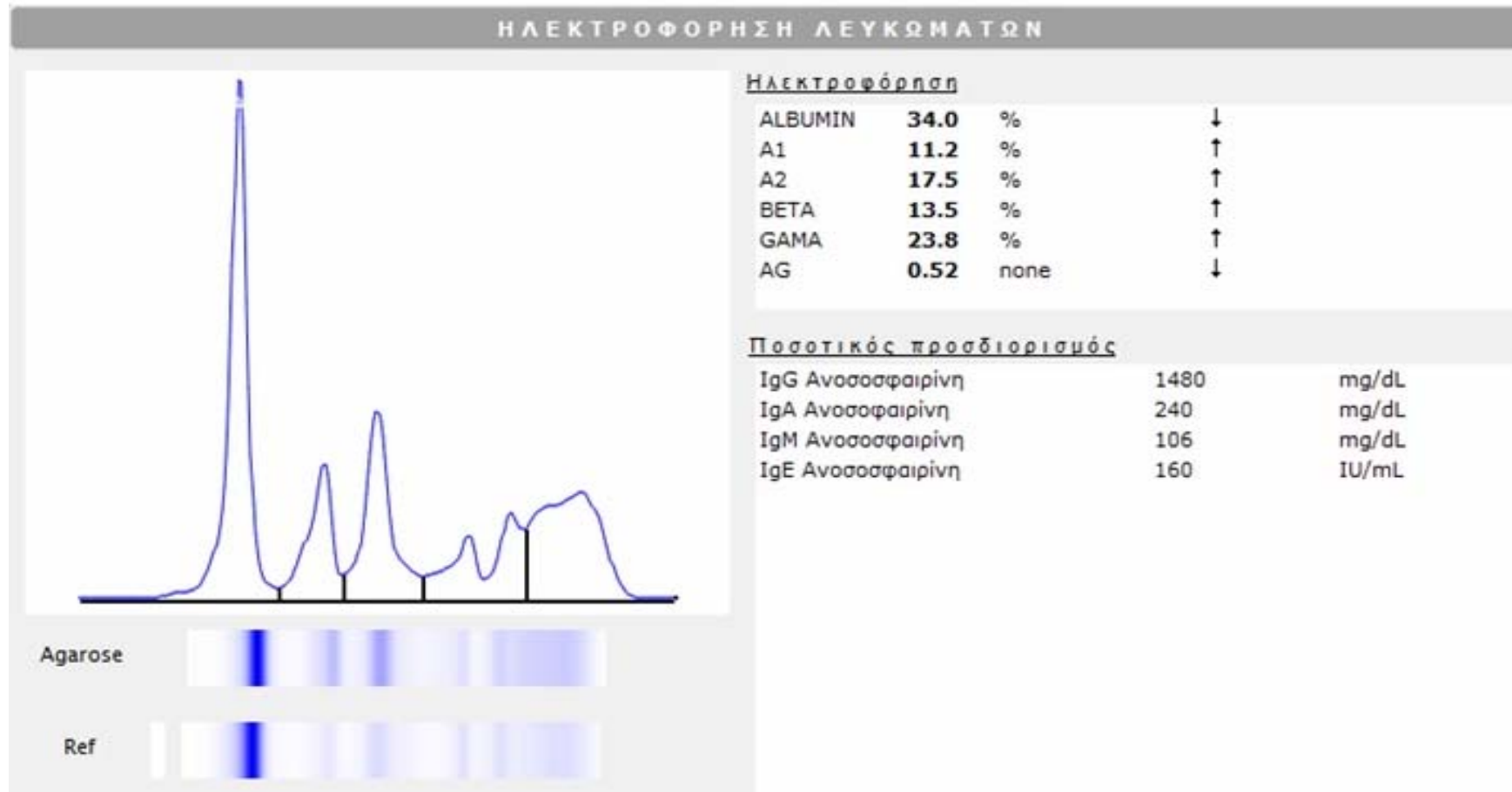
	Φυσιολογικές τιμές	1 ^η ημέρα νοσηλείας
UREA	10-50mg/dL	40mg/dL
CREA	0.6-1.4mg/dL	0.7mg/dL
Alb	3.5-5g/dL	2.6g/dL
GLOB	2.3-3.5g/dL	3.2g/dL
SGOT	5-37IU/L	16IU/L
SGPT	5-40IU/L	15IU/L
ALP	35-129IU/L	61IU/L
γGT	7-49IU/L	20IU/L
LDH	0-225IU/L	181IU/L
CRP	0-0.5mg/dL	13.8mg/dL

Εργαστηριακός έλεγχος

- Η **γενική ούρων** ανέδειξε μόνο λίγα ερυθρά (10-15 κ.ο.π), χωρίς λεύκωμα κι η μικροσκοπική εξέταση δεν είχε ευρήματα ενεργού ιζήματος (δύσμορφα RBC, ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους).
- Οι **καρκινικοί δείκτες** (CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9, NSE, β2m) ήταν αρνητικοί.
- Ο **ιολογικός έλεγχος** (HBV, HCV, HIV) ήταν αρνητικός.
- Από τον **ανοσολογικό έλεγχο**, τα ANA ήταν αρνητικά, τα C3, C4 εντός φυσιολογικών ορίων κι ο RF αυξημένος (145 IU/mL, 1-20 IU/mL), ενώ τα λοιπά αποτελέσματα αναμένονταν.
- Επίσης αρνητικός ήταν ο **μικροβιολογικός έλεγχος** για β-Koch (Mantoux, Quantiferon), Syphilis (RPR), Echinococcus (Abs) και FA για Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Leishmania, Brucella, Coxiella, Bartonella, Toxoplasma, Aspergillus, Rickettsia.

Εργαστηριακός έλεγχος

- Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων αποκάλυψε αύξηση της IgE (160IU/mL, 0-100IU/mL), με φυσιολογικές τις λοιπές σφαιρίνες...



Συμπληρωματικός έλεγχος

- Στα πλαίσια διερεύνησης, δεδομένης της τριψήφιας ΤΚΕ και της ορθόχρωμης αναιμίας, διενεργήθηκε **βιοψία κροταφικής αρτηρίας**, η οποία ήταν αρνητική.
- Λόγω της εμμένουσας ηωσινοφιλίας και του πυρετού, πραγματοποιήθηκε **OMB**:
 - οι κυτταρικές σειρές αντιπροσωπεύονται με διατήρηση της βασικής αρχιτεκτονικής.
 - παρατηρείται αύξηση των ώριμων κυττάρων της μυελικής σειράς κι αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων.
 - μακροφάγα ιστιοκύτταρα με ερυθρά αιμοσφαίρια, με στοιχεία αιμοφαγοκυττάρωσης κατά τόπους.
 - απουσία μεταστατικής νόσου.
 - Συμπέρασμα**: ήπια υπερκυτταρικός μυελός όπως παρατηρείται επί λοιμώξεων και λοιπών φλεγμονωδών καταστάσεων με φαινόμενα ήπιας αιμοφαγοκυττάρωσης.

Συμπληρωματικός έλεγχος

- Επιπλέον, έγινε **βρογχοσκόπηση** κι από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (**BAL**) εστάλη κυτταρολογική εξέταση που απέβη αρνητική και καλλιέργεια που ήταν αρνητική για β-Koch, PCP και μύκητες (ανάπτυξη μόνο φυσιολογικής χλωρίδας ανώτερου αναπνευστικού).
- Τέλος, λόγω του πρόσφατα χειρουργηθέντος Ca μαστού και της υπόνοιας για β'/παθείς εντοπίσεις στους πνεύμονες, διενεργήθηκε **PET-CT** που ανέδειξε παθολογική πρόσληψη της 18FDG στο μεγαλύτερο από τα πολλαπλά οζώδη διηθήματα στον ΔΑΛ (SUVmax:1.4). Το εύρημα ήταν πλέον συμβατό με φλεγμονώδη στοιχεία. Επίσης, παρατηρήθηκε ασθενέστατη πρόσληψη σε μικρούς μασχαλιαίους λεμφαδένες αριστερά, εύρημα αμφιβόλου αξιολογήσεως. Συνολικά τα ευρήματα απομάκρυναν το ενδεχόμενο νεοπλασματικής νόσου.

Όμως...



Πορεία νόσου

- Κατά την παραμονή της στην Παθολογική Κλινική κι ενώ η διερεύνηση εξελισσόταν και το εμπύρετο παρουσίαζε μερική ύφεση υπό ναπροξένη (ως επί πιθανού νεοπλασματικού πυρετού), η ασθενής παρουσίασε αιφνιδίως:

- Πτώση άκρων ποδών άμφω
- Πτώση άκρας χείρας δεξιά
- Υπαισθησία στα κάτω άκρα έως το επίπεδο των σφυρών

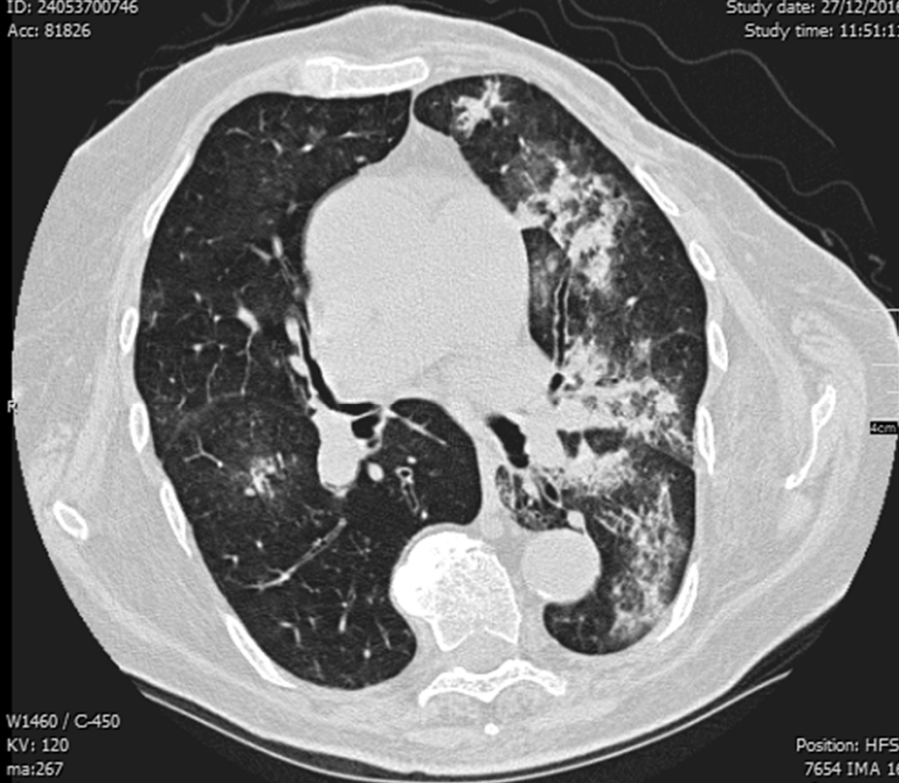
Πορεία νόσου

- Παράλληλα, εμφάνισε **ήπια αναπνευστική επιδείνωση** με εκπνευστικό συριγμό που δεν προϋπήρχε κατά την εισαγωγή της κι ανάγκη οξυγονοθεραπείας με ρινική κάνουλα.
- Όσον αφορά τον **εργαστηριακό έλεγχο**, σημειώθηκε επίταση της ηωσινοφιλίας (EOS: 2.550/ μ L) και της αναιμίας (Hct:22%), χωρίς σημεία απώλειας αίματος και περαιτέρω αύξηση των δεικτών φλεγμονής (CRP:18.5mg/dL).
- Προς αποκλεισμό οξείας πολυρριζονευρίτιδας, διενεργήθηκε **ΟΝΠ** που δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα στο ΕΝΥ.
- Στο σημείο αυτό, λόγω της αναπνευστικής επιδείνωσης πραγματοποιήθηκε επαναληπτική **C/T θώρακος** η οποία είχε σαφώς πιο παθολογικά ευρήματα.

PSARONI, EVGENIA
F 24/5/1937
ID: 24053700746
Acc: 81826

Chest/Thorax/Hx
A

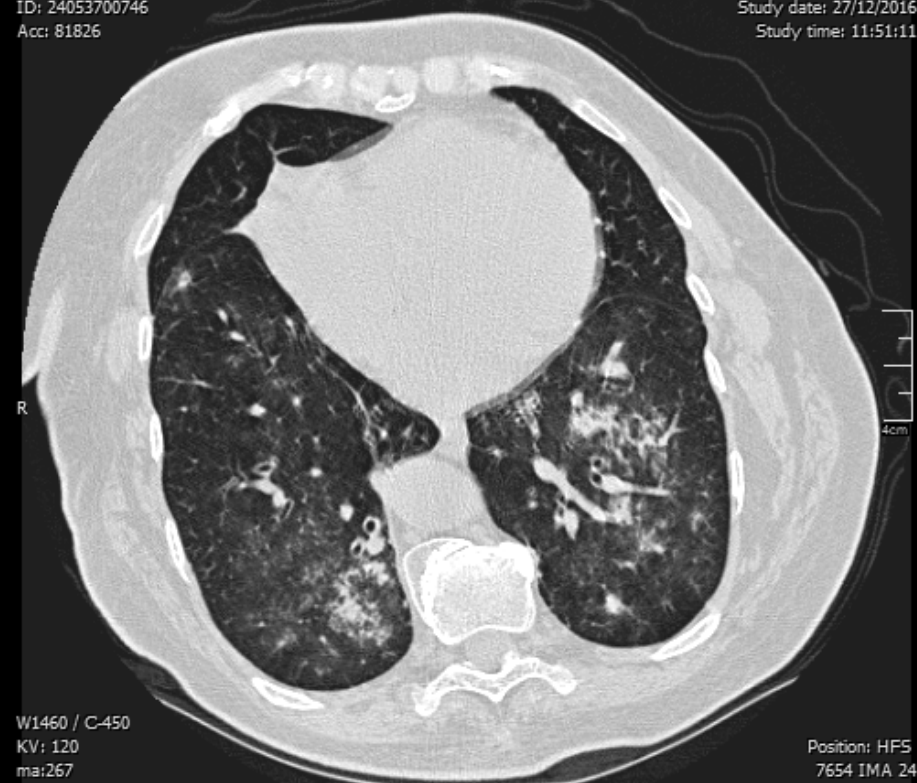
LEYKOS STAVROS
Ref: --, -- / Perf:
Study date: 27/12/2016
Study time: 11:51:11



PSARONI, EVGENIA
F 24/5/1937
ID: 24053700746
Acc: 81826

Chest/Thorax/Hx
A


LEYKOS STAVROS
Ref: --, -- / Perf:
Study date: 27/12/2016
Study time: 11:51:11





Πορεία νόσου

- Στο σημείο αυτό παραλάβαμε τα υπόλοιπα αποτελέσματα του ανοσολογικού ελέγχου, ένα εκ των οποίων ήταν καθοριστικό για τη διάγνωση...



p-ANCA θετικά 1:640
MPO:28.1 (0.1-25U)

Πορεία νόσου

- Με συναξιολόγηση της κλινικής εικόνας, των απεικονιστικών κι εργαστηριακών ευρημάτων, τέθηκε η διάγνωση της ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειΐτιδα (EGPA), αφού η ασθενής μας πληρούσε τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (1990) που θα παρατεθούν στη συνέχεια.
- Σημειώνεται ότι είχε αποκλειστεί η υποτροπή της πρόσφατα χειρουργηθείσας νεοπλασματικής νόσου καθώς κι η παρουσία λοιμώδους αιτίου που να σχετίζεται με την κλινική εικόνα.

Πορεία νόσου

- Δεδομένης της ταχείας κλινικής επιδείνωσης, έγινε άμεση έναρξη αγωγής με ενδοφλέβια κορτικοειδή (αρχικά τρεις ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης των 500 mg και στη συνέχεια IV πρεδνιζολόνη 62.5mg/d).
- Η κλινική βελτίωση ήταν άμεση με ύφεση του πυρετού, αναπνευστική βελτίωση κι υποχώρηση των πνευμονικών διηθημάτων στην α/α θώρακος.
- Παράλληλα, παρατηρήθηκε βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων με υποχώρηση της ηωσινοφλίας (EOS:0%), της αναιμίας (Hct:30%) και των δεικτών φλεγμονής (CRP:1.17mg/dL).
- Αντιθέτως, η νευρολογική συμπτωματολογία ήταν πιο ανθεκτική στη θεραπεία με πιο βραδεία αναστροφή των νευρολογικών ελλειμμάτων.

Πορεία νόσου

- Στη συνέχεια, έγινε μεταφορά της ασθενούς στη Ρευματολογική Κλινική του νοσοκομείου μας, όπου ολοκληρώθηκε η διαγνωστική προσπάθεια με την πλέον καθοριστική εξέταση που επισφράγισε τη διάγνωση της EGPA...





Γυναίκα 79 ετών με παρατεινόμενο εμπύρετο κι ηωσινοφιλία

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Χριστοπούλου Ευρυδίκη

Ειδικευόμενη Ιατρός

Ε' Παθολογικής Κλινικής

Συστηματικές αγγειίτιδες

- **Συστηματική αγγειίτιδα** είναι μία κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση και καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων (αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή), με αποτέλεσμα μερική ή πλήρη απόφραξη των αγγείων κι ισχαιμία των αντίστοιχων οργάνων.
- Η διάγνωση της αγγειίτιδας συνήθως πιθανολογείται σε όλους τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη συστηματική νόσο.

Συστηματικές αγγειίτιδες

- Υπάρχουν, όμως, ορισμένα κλινικά ευρήματα, που υποστηρίζουν τη διάγνωση της αγγειίτιδας.
- Αυτά περιλαμβάνουν:
 - Ψηλαφητή πορφύρα
 - Πνευμονικά διηθήματα (ιδίως μεταναστευτικά)
 - Μικροσκοπική αιματουρία
 - Πολυνευρίτιδα
 - Χρόνια φλεγμονώδη παραρρινοκολπίτιδα
 - Ανεξήγητα ισχαιμικά επεισόδια

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ

- Αγγειΐτιδες μεγάλου μεγέθους αγγείων
 - Κροταφική αρτηρίτιδα
 - Αρτηρίτιδα Takayasu
- Αγγειΐτιδες μεσαίου > μικρού μεγέθους αγγείων
 - Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN)
 - N. Kawasaki
- Αγγειΐτιδες μικρού > μεσαίου μεγέθους αγγείων
 - Σύνδρομο Churg-Strauss (CSS)
 - Κοκκιωμάτωση Wegener (WG)
 - Μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (MPA)
- Αγγειΐτιδες μικρού μεγέθους αγγείων
 - Δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειΐτιδα (LCV)
 - Πορφύρα Henoch-Schönlein (HSP)
 - Κρυσφαιριναιμική αγγειΐτιδα

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

- **Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με λοιμώξεις**

- Βακτηριακές

- Ιογενείς (HCV, HBV, HIV, parvo)

- Ρικέτσιες

- Σύφιλη

- **Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ρευματικές νόσους**

- ΣΕΛ

- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet

- ΡΑ

- Σύνδρομο Sjogren

- **Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με φάρμακα**

- αλλοπουρινόλη

- υδραλαζίνη

- θειουρακίλη

- κοκκαΐνη, αμφεταμίνες

- **Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με νεοπλασίες**

- λεμφώματα (LCV)

- λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

- MDS

- συμπαγείς όγκοι



POTENTIAL MECHANISMS OF VESSEL DAMAGE IN VASCULITIS SYNDROMES

Pathogenic immune-complex formation and/or deposition

IgA vasculitis (Henoch-Schönlein)

Lupus vasculitis

Serum sickness and cutaneous vasculitis syndromes

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis

Hepatitis B virus-associated vasculitis

Production of antineutrophilic cytoplasmic antibodies

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

Microscopic polyangiitis

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

Pathogenic T lymphocyte responses and granuloma formation

Giant cell arteritis

Takayasu arteritis

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

Source: Adapted from MC Sneller, AS Fauci: Med Clin North Am 81:221, 1997.

ANCA

- Anti-Neutrophil-Cytoplasmic-Antibodies
- Το 1982 περιγράφηκαν για πρώτη φορά αντισώματα έναντι αντιγόνων στο κυτταρόπλασμα των πολυμορφοπυρήνων.
- Το 1985 τα ANCA συνδέθηκαν με τη νόσο **Wegener** (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA).
- Αρκετά χρόνια αργότερα συσχετίστηκαν και με την **MPA** (Microscopic Polyangiitis), την **EGPA** (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis), αλλά και με την ANCA(+) αγγειίτιδα που εντοπίζεται μόνο στους νεφρούς (renal-limited-vasculitis, **RLV**).
- Σήμερα η ανίχνευση των ANCA έχει γίνει βασική στη διάγνωση των ANCA(+) αγγειιτίδων, αν κι ο ρόλος τους στην παθογένειά τους δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

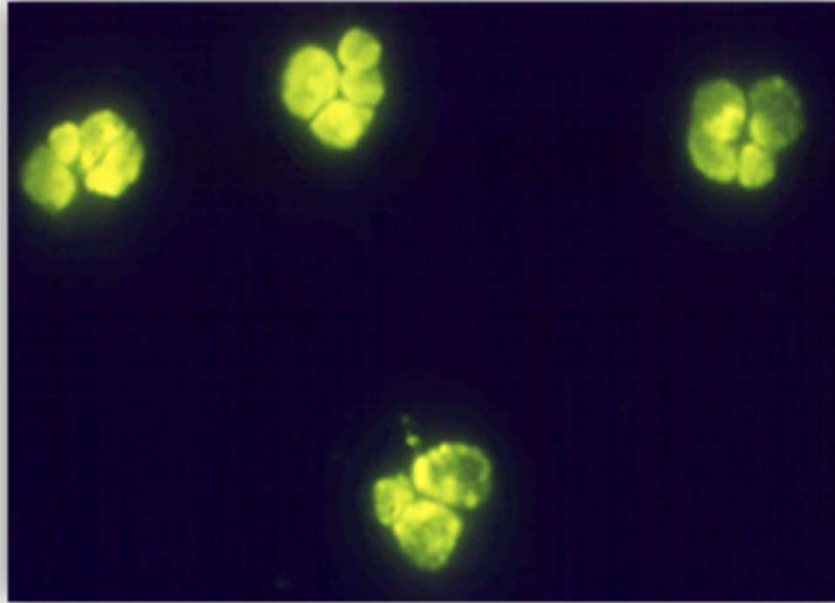
ANCA

- Δύο μέθοδοι χρησιμοποιούνται ευρέως διεθνώς για την ανίχνευση των ANCA:
 - Ο **έμμεσος ανοσοφθορισμός** σε λευκοκύτταρα σταθεροποιημένα με αλκοόλη (**p-ANCA**, **c-ANCA**).
 - Η **ELISA** (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay) με τη χρήση ειδικών αντιγόνων (**MPO-ANCA**, **PR3-ANCA**).
- Η μέθοδος ανίχνευσης με ανοσοφθορισμό είναι πιο ευαίσθητη, ενώ η ELISA είναι πιο ειδική.
- Τα MPO-ANCA και PR3-ANCA της ELISA έχουν σαφώς υψηλότερη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία από τα p-ANCA και c-ANCA του ανοσοφθορισμού.
- Γι'αυτό, η καλύτερη τακτική είναι να γίνεται έλεγχος του δείγματος με ανοσοφθορισμό κι όταν υπάρχει θετικό αποτέλεσμα, αυτό να επιβεβαιώνεται με ELISA.

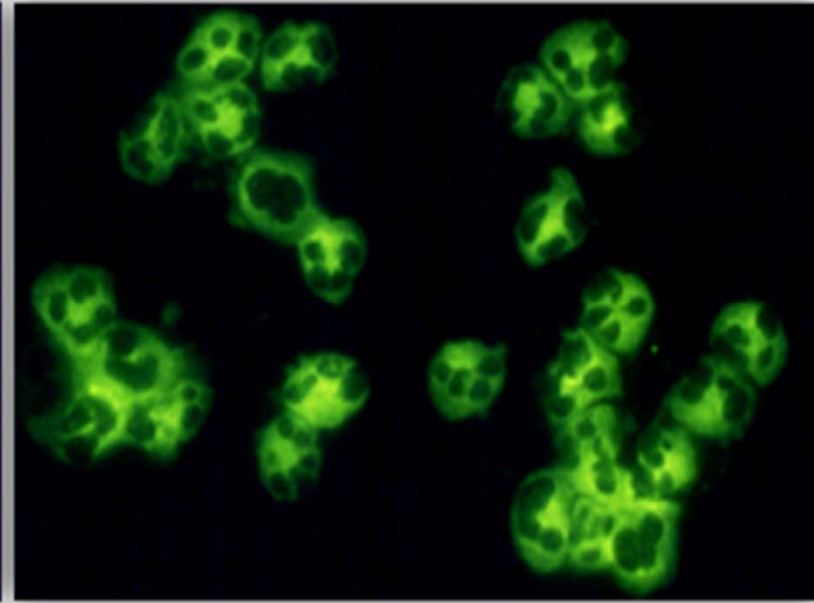
ANCA

- Τα δύο αντιγόνα-στόχοι στις ANCA(+) αγγειϊτιδες είναι:
 - Η πρωτεΐνάση-3 (PR3) ή c-ANCA
 - Η μυελοϋπεροξειδάση (MPO) ή p-ANCA
- Και τα δύο ανιχνεύονται είτε στα αζουρόφιλα κοκκία των πολυμορφοπυρήνων είτε στα λυσοσώματα των μονοπυρήνων.
- Σημειώνεται ότι τα **p-ANCA** μπορεί να στρέφονται κι έναντι άλλων αντιγόνων εκτός της MPO, όπως λακτοφερρίνη, καθεψίνη, ελαστάση, β-γλυκουρονιδάση.
- Επίσης, **p-ANCA** μπορεί να παρατηρηθούν **και σε άλλες νόσους** (ΙΦΝΕ, αυτοάνοση ηπατίτιδα, φαρμακευτική αγγειϊτιδα, ρευματικές νόσους).
- Για το λόγο αυτό τα p-ANCA έχουν μικρότερη ειδικότητα σε σχέση με τα c-ANCA για την ύπαρξη αγγειίτιδας.

ANCA



- p-ANCA
- Perinuclear Antineutrophil
Cytoplasmic Antibodies
- EGPA, MPA, RLV



- c-ANCA
- Cytoplasmic Antineutrophil
Cytoplasmic Antibodies
- Κοκκιωμάτωση Wegener

ANCA

- Η αξία των **ANCA** στη διάγνωση μιας αγγειΐτιδας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κλινική εικόνα του ασθενούς.
- Παρόλο που δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια των AAV (ANCA-Associated-Vasculitides), αποτελούν βασική συνιστώσα στη διάγνωση.
- Ωστόσο, όση διαγνωστική αξία κι αν έχουν τα ANCA, μόνο η ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου μπορεί να δικαιολογήσει τη χορήγηση της μακροχρόνιας τοξικής αγωγής που απαιτείται.
- Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εάν η κλινική εικόνα είναι σοβαρή, τα ANCA(+) κι η βιοψία γίνει το ταχύτερο δυνατόν.

Κοκκιωμάτωση Wegener (GPA)

- Νεκρωτική κοκκιωματώδης αγγειίτιδα, χαρακτηριζόμενη από προσβολή των ανώτερων και κατώτερων αναπνευστικών οδών, μαζί με ανοσοπενική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα.
- Σε μικρό ποσοστό (20%) ενδέχεται να απουσιάζει η νεφρική προσβολή (περιορισμένη μορφή).
- Χαρακτηριστική η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού (95%) με υποτροπιάζουσα παραρρινοκολπίτιδα, χρόνια μέση ωτίτιδα, εξελκώσεις και πολύποδες του ρινικού βλεννογόνου έως και διάτρηση του ρινικού διαφράγματος, με αποτέλεσμα παραμόρφωση της ρινός.
- Συσχέτιση με c-ANCA (PR3-ANCA), που είναι θετικά σε 88% επί πνευμονονεφρικού συνδρόμου έναντι μόνο 55% στην περιορισμένη μορφή (άνευ νεφρικής συμμετοχής).

Κοκκιωμάτωση Wegener (GPA)

- Άνευ θεραπείας έχει κακή πρόγνωση, με κύριες αιτίες θανάτου την αναπνευστική ανεπάρκεια (διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία) ή τη νεφρική ανεπάρκεια (ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα).
- Η συνδυαστική αντιμετώπιση με γλυκοκορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη έχει αλλάξει ριζικά την κλινική πορεία, επιτυγχάνοντας πλήρη ύφεση στο 75% και σημαντική βελτίωση στο 90%.
- Ωστόσο, 50% των ασθενών θα παρουσιάσει κάποιο επεισόδιο υποτροπής, για το οποίο χορηγείται εκ νέου ανοσοκατασταλτική αγωγή.
- Μάλιστα, η συχνότητα των υποτροπών έχει συσχετιστεί θετικά με το χρόνιο αποικισμό των ρινικών κοιλοτήτων από *Staphylococcus aureus*.

Μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (MPA)

- Νεκρωτική αγγειΐτιδα με ελάχιστη ή καθόλου εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, που προσβάλλει μικρά αγγεία (τριχοειδή, αρτηρίδια, φλεβίδια).
- Περιλαμβάνει νεκρωτική ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα (80-90%) και πνευμονική τριχοειδίτιδα (10-30%), με πιθανή συμμετοχή κι άλλων συστημάτων (δέρμα, ΓΕΣ, ΠΝΣ).
- Σε 70% των ασθενών ανιχνεύονται (+) p-ANCA ή MPO-ANCA.
- Η επίπτωσή της δεν είναι σαφής λόγω χρόνιας καταγραφής της από κοινού με την οζώδη πολυαρτηρίτιδα (Polyarteritis Nodosa, PAN), της οποίας θεωρείται παραλλαγή.

Μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (MPA)

- Διακρίνεται από την οζώδη πολυαρτηρίτιδα με βάση την προσβολή μικρότερης διαμέτρου αγγείων και την απουσία συσχέτισης με HBV λοίμωξη.
- Διακρίνεται από την EGPA με βάση την απουσία ηωσινοφιλίας.
- Διακρίνεται από την κοκκιωμάτωση Wegener με βάση την απουσία κοκκιωμάτων στους προσβεβλημένους ιστούς.
- Θεραπεία παρόμοια με την Wegener, αλλά και στην MPA είναι συχνές οι υποτροπές, όπως σε όλες τις αγγειΐτιδες που σχετίζονται με πνευμονονεφρικό σύνδρομο.

EGPA

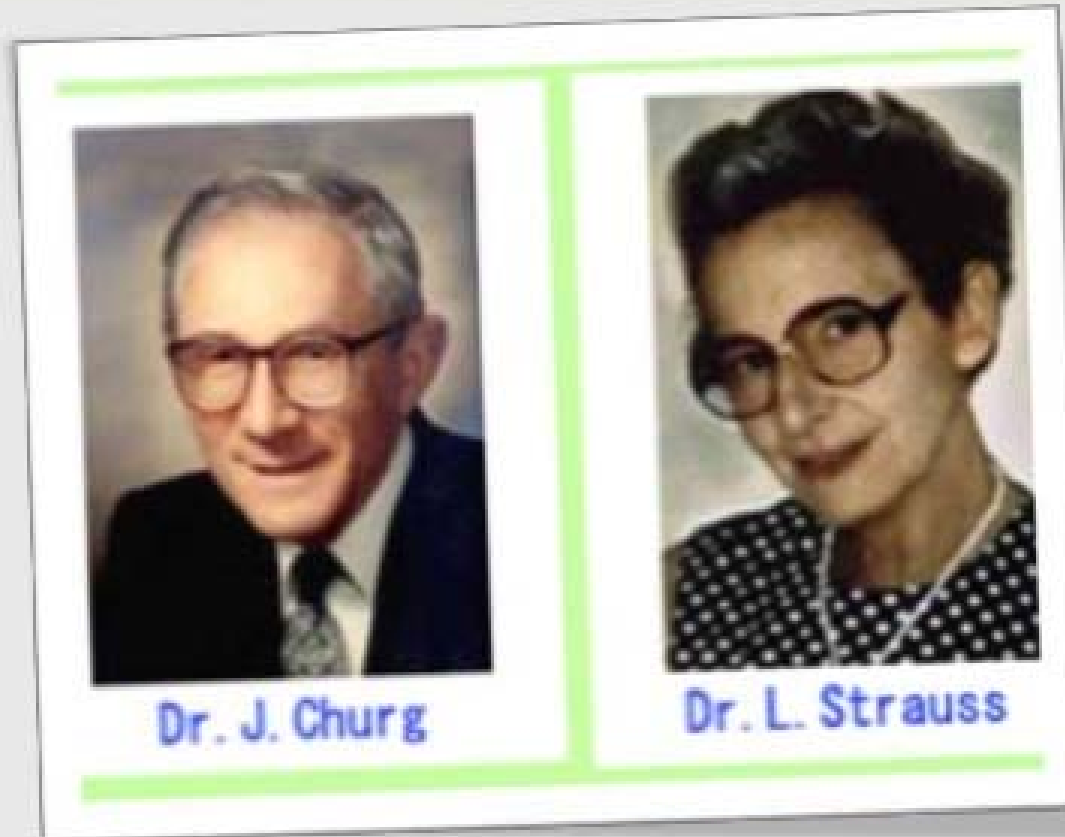
- Η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis), παλιά ονομαζόμενη σύνδρομο Churg-Strauss ή αλλεργική κοκκιωμάτωση, είναι μία πολυσυστηματική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα κι εξεσημασμένη ηωσινοφιλία (EOS>1500/μL).
- Προσβάλλει μικρού-μέσου μεγέθους αγγεία, είναι η πιο σπάνια από τις ANCA(+) αγγειΐτιδες, με επιπολασμό 17.8/1.000.000 και δεν έχει φυλετική προτίμηση (Α=Γ).
- Έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 40 έτη κι είναι αρκετά σπάνια σε ακραίες ηλικίες, δηλαδή σε παιδιά-εφήβους καθώς και σε άτομα άνω των 65 ετών.
- Σε **40-60%** των περιπτώσεων ανευρίσκονται **ANCA(+)**, που στην πλειοψηφία αποτελούν MPO-ANCA/p-ANCA, ενώ σε 2.5% πρόκειται για PR3-ANCA/c-ANCA.

EGPA

- Η πρώτη περιγραφή αγγειϊτιδικού συνδρόμου έγινε από τους Kussmaul και Maier το 1886 κι αφορούσε την *«οζώδη περιαρτηρίτιδα»*, η οποία προσέβαλε αγγεία μέσου μεγέθους και προκάλούσε συχνά το σχηματισμό μικροανευρυσματίων.
- Για τα επόμενα 100 χρόνια όλα τα νέα περιστατικά αγγειϊτιδας καλούνταν *«οζώδης περιαρτηρίτιδα»*, ακόμη κι αν δεν πληρούσαν τα κριτήρια.
- Το 1930 περιγράφηκε η κοκκιωμάτωση Wegener και το 1940 ο Davson αναφέρθηκε σε *«μία μικροσκοπική μορφή οζώδους περιαρτηρίτιδας, μία συστηματική αγγειϊτιδα που συνοδεύεται από νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα»*, αυτήν που σήμερα αποκαλείται μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα (MPA).

EGPA

- Το **1951** οι Jacob **Churg** και Lotte **Strauss**, ιατροί στο “Mount Siani Hospital” της Νέας Υόρκης, αναφέρθηκαν σε «13 ασθενείς με μία ασυνήθιστη μορφή αγγειίτιδας, η οποία χαρακτηριζόταν από α) ιστορικό άσθματος, β) ηωσινοφιλία στον ορό και τους ιστούς, γ) νεκρωτική αγγειίτιδα, δ) κοκκιωματώδη φλεγμονή». Την ονόμασαν «αλλεργική κοκκιωμάτωση».
- Τελικά, το 1954 οι Churg και Godman πρότειναν τη συσχέτιση μεταξύ της «αλλεργικής κοκκιωμάτωσης», της Wegener και MPA (που σήμερα κατατάσσονται στις AAVs) και τη διαφοροποίησή τους από την κλασική οζώδη περιαρτηρίτιδα.
- Ακολούθησε η μετονομασία του συνδρόμου Churg-Strauss σε EGPA το 2012.



Dr. J. Churg

Dr. L. Strauss

Jacob Churg and Lotte Strauss

In 1951, Churg and Strauss described 13 patients with asthma, eosinophilia, granulomatous inflammation, necrotising systemic vasculitis, and necrotising glomerulonephritis.

Παθογένεια

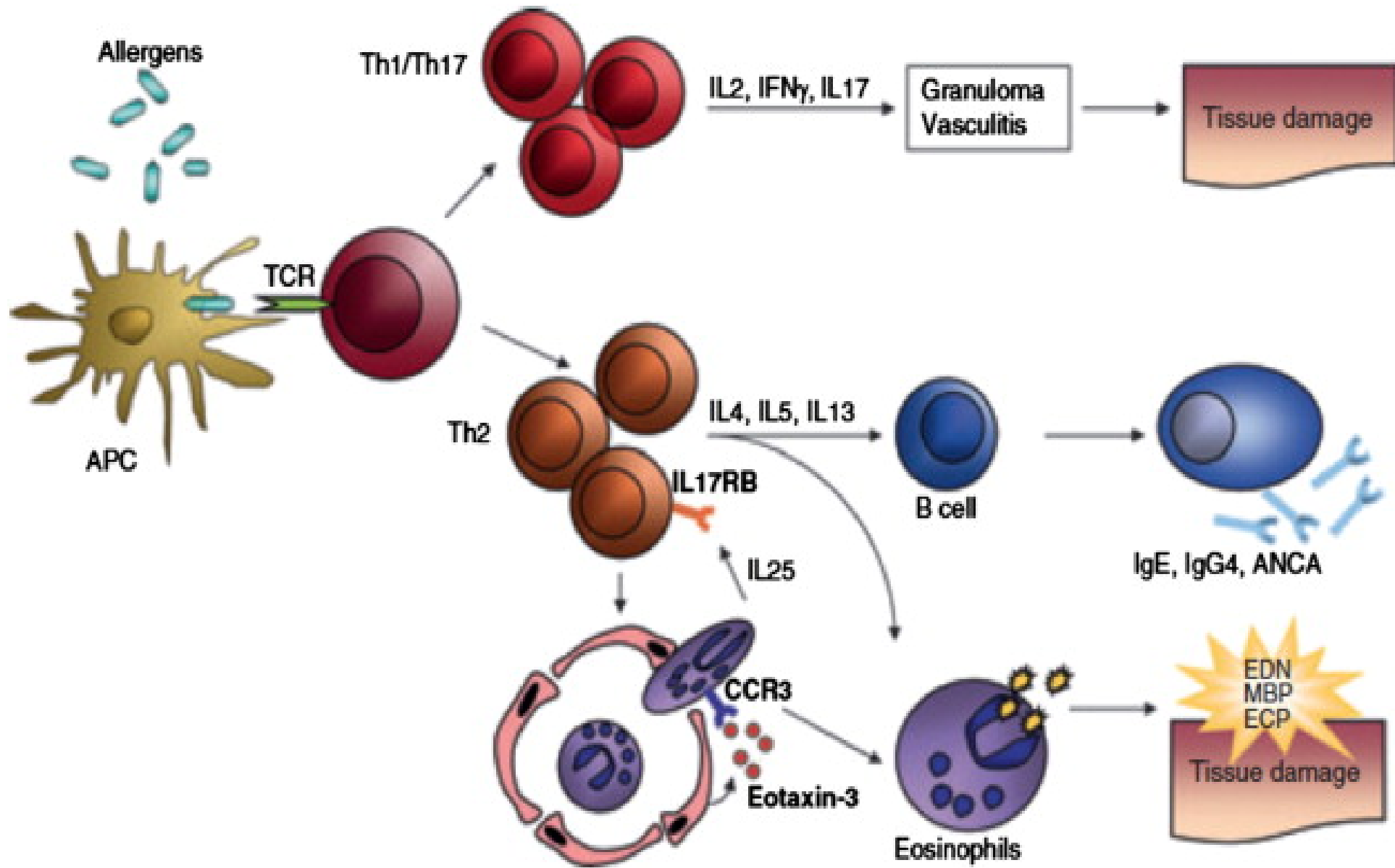
- **Διαταραχές κυτταρικής και χυμικής ανοσίας**
 - Η συμμετοχή της **χυμικής ανοσίας** υποδεικνύεται από τον παθογενετικό ρόλο των **ANCA** καθώς κι από την υπεργαμμασφαιριναιμία (ιδίως αυξημένη IgE και IgG4).
 - Από την άλλη πλευρά, το σκέλος της **κυτταρικής ανοσίας** συμμετέχει μέσω της αυξημένης δραστηριότητας των Th2 και της μειωμένης των Treg λεμφοκυττάρων.
 - Η παρουσία χαρακτηριστικών ατοπίας υποδηλώνει την αυξημένη δραστηριότητα των Th2 κυττάρων, με αποτέλεσμα παραγωγή IL-4, IL-5 και IL-13, που επάγουν την παραγωγή EOS από τον μυελό και την παραγωγή IgE από τα πλασματοκύτταρα.
 - Παράλληλα, παρατηρείται μείωση του αριθμού των Treg, τα οποία παράγουν IL-10 κι έχουν ρόλο στον περιορισμό της αυτοανοσίας (κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα).
 - Η παρουσία κοκκιωμάτων είναι αποτέλεσμα της Th1 ανοσίας.

ANCA

- Η **PR3** κι η **MPO** ανευρίσκονται στα αζουρόφιλα κοκκία και τα λυσοσώματα των μη διεγερμένων ουδετεροφίλων και μονοπυρήνων, όπου παραμένουν απρόσιτα από τα αυτοαντισώματα του ορού.
- Όταν, όμως, τα ουδετερόφιλα και τα μονοπύρηνα διεγερθούν από τον **TNF-α** ή την **IL-1**, η **PR3** κι η **MPO** μετακινούνται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου μπορούν να αντιδράσουν με τα εξωκυττάρια ANCA.
- Τότε τα ουδετερόφιλα **αποκοκκιώνονται** και παράγουν **δραστικές ρίζες οξυγόνου** και **πρωτεολυτικά ένζυμα** που προκαλούν ιστική βλάβη.
- Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως **IL-1** και **IL-8** που ενισχύουν τη φλεγμονή.

ANCA

- Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν την έκφραση συγκολλητικών μορίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως **ELAM-1** (Endothelial cell-Leucocyte-Adheral-Mollecule-1), που επάγουν τη συγκόλληση των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο και την επακόλουθη φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος.
- Η παραγωγή παράγοντα Β, προπερδίνης και C3 από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα συνεπάγεται την ενεργοποίηση της **εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος**. Σε πειραματικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι ο αναστολέας του C5a υποδοχέα (CCX168) μπορεί να ανακόψει την φλεγμονώδη διεργασία (μελέτη CLEAR).



Παθογένεια

- **Φάρμακα**

- Η συσχέτιση με τα αντιλευκοτριένια (μοντελουκάστη, ζαφιλουκάστη) και το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE (ομαλιζουμάμπη), μάλλον οφείλεται σε «φαινόμενο αποκάλυψης» (unmasking effect) της νόσου λόγω ταυτόχρονης μείωσης της δοσολογίας των συστηματικών κορτικοειδών.

- **Γενετικοί παράγοντες**

- Συσχέτιση με τα αλληλία HLA-DRB1*07 και HLA-DRB4 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας II.
- Πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-10 (SNPs) έχουν συσχετιστεί με ANCA(-) ΕΓΡΑ.

Κλινική εικόνα

- A) Πρόδρομη φάση** (2^η-3^η δεκαετία): ατοπία, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα.
- B) Ηωσινοφιλική φάση:** ηωσινοφιλία (EOS>1500/ μ L) στο περιφερικό αίμα κι ηωσινοφιλική διήθηση πολλών οργάνων, ιδίως των πνευμόνων και του ΓΕΣ.
- Γ) Αγγειϊτιδική φάση** (3^η-4^η δεκαετία): συστηματική αγγειϊτιδα που προσβάλλει αγγεία μικρού και μέσου μεγέθους και συνοδεύεται από αγγειακή κι εξωαγγειακή κοκκιωμάτωση. Παρουσία γενικών συμπτωμάτων, όπως πυρετός, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης κι αρθραλγίες.

CHURG-STRAUSS SYNDROME

3 Clinical phases

Prodromal Phase

- Late onset allergic rhinitis and atopy*
- Lasting for >10 years

Eosinophilic phase

- Marked blood eosinophilia
- Eosinophilic infiltration of lung, GI tract or skin

Vasculitic phase

- Vasculitis of the small and medium vessels
- Vascular and extravascular granulomas
- Constitutional symptoms
- Worsening asthma symptoms

Κλινική εικόνα

- **Αναπνευστικό σύστημα**

- **Άσθμα** παρατηρείται στο **90%** των ασθενών κι είναι το κυρίαρχο εύρημα στην EGPA. Μπορεί να προηγείται της αγγειϊτιδικής φάσης έως και 8-10 έτη.
- Η παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών για τον έλεγχο του άσθματος ενδέχεται να συγκαλύψει επί μακρόν την εκδήλωση της EGPA.
- Επιπλέον, μεταναστευτικά/παροδικά πνευμονικά διηθήματα ή όζοι, πλευριτικές συλλογές (συχνά ηωσινοφιλικές), έως και κυψελιδική αιμορραγία με αιμόπτυση μπορεί να παρατηρηθούν.

Κλινική εικόνα

- Σε **70-80%** συμμετοχή του **ανώτερου αναπνευστικού** υπό μορφή αλλεργικής ρινίτιδας, ρινικών πολυπόδων, χρόνιας μέσης ωτίτιδας. υποτροπιάζουσας παραρρινοκολπίτιδας.
- Ωστόσο, σε αντίθεση με την Wegener, είναι σπάνιες οι νεκρωτικές βλάβες του ρινοφάρυγγα και του ρινικού διαφράγματος που προκαλούν παραμόρφωση των δομών.
- **Δέρμα**
 - Είναι το επόμενο σε συχνότητα προσβαλλόμενο σύστημα μετά το αναπνευστικό.
 - Έως και **2/3** των ασθενών παρουσιάζουν δερματικές βλάβες που ποικίλουν από υποδόρια οζίδια στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων έως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ή ψηλαφητή πορφύρα.

Κλινική εικόνα

- **Νευρικό σύστημα**

- Το **ΠΝΣ** προσβάλλεται στο **75%** των ασθενών υπό μορφή πολλαπλής μονονευρίτιδας ή συμμετρικής πολυνευροπάθειας, που μπορεί να συνοδεύονται από νευροπαθητικό άλγος.
- Θετική συσχέτιση της προσβολής του ΠΝΣ με **ANCA (+)**, αφού μεσολαβεί μηχανισμός αγγειΐτιδας.
- Σπανιότερη η συμμετοχή του **ΚΝΣ** ως υπαραχνοειδής ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, εγκεφαλικό έμφρακτο η παράλυση κρανιακού νεύρου.

Κλινική εικόνα

- **Καρδιαγγειακό σύστημα**

- Η προσβολή του αποτελεί μία από τις σοβαρότερες εκδηλώσεις της EGPA, αφού ευθύνεται για το **ήμισυ των θανάτων** από τη νόσο.
- Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως ηωσινοφιλική μυοκαρδιοπάθεια, περικαρδίτιδα, βαλβιδική ανεπάρκεια ή αρρυθμία.
- Συσχετίζεται με υψηλότερες τιμές EOS στο αίμα, αφού για να διηθηθεί ο μυοκαρδιακός ιστός συνήθως απαιτείται τιμή $\text{EOS} > 5000/\mu\text{L}$.
- Αντίθετα, η παρουσία (+) p-ANCA μειώνει την πιθανότητα καρδιακής προσβολής (αρνητική συχέτιση).

Κλινική εικόνα

- **Νεφροί**

- Συμμετοχή στο **20%** των ασθενών υπό μορφή ανοσοπενική νεκρωτικής Σ/Ν (pauci-immune G/N).
- Η EGPA είναι η ANCA(+) αγγειΐτιδα με το μικρότερο ποσοστό νεφρικής συμμετοχής, αφού στην MPA η προσβολή των νεφρών είναι σχεδόν καθολική και στη Wegener αφορά το 80%.
- Στο ήμισυ των περιπτώσεων διαδράμει ως ταχέως εξελισσόμενη Σ/Ν με απότοκο ΟΝΑ, ενώ στις υπόλοιπες ως μεμονωμένη πρωτεΐνουρία με μικροσκοπική αιματουρία και πιο καλοήθη πορεία.
- Σε όλες τις περιπτώσεις ανευρίσκονται (+) p-ANCA, αφού μεσολαβεί μηχανισμός αγγειΐτιδας.

Κλινική εικόνα

- **Γαστρεντερικό σύστημα**

- Προσβολή ως ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα η οποία εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος (60%), διάρροια (35%) ή γαστρεντερική αιμορραγία.

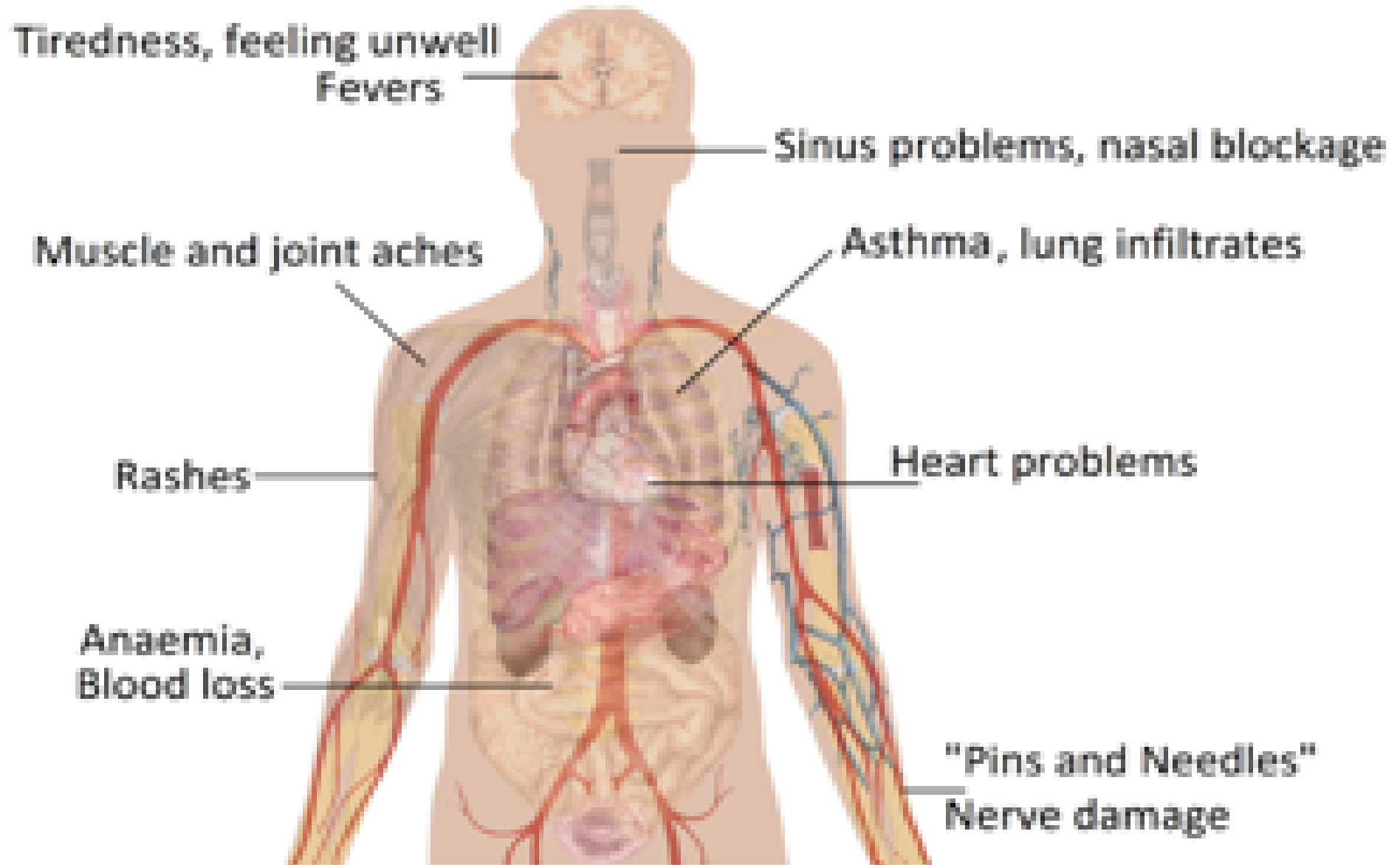
- **Μυοσκελετικό σύστημα**

- Διάχυτες μυαλγίες, μεταναστευτική πολυαρθραλγία ή κι αληθής αρθρίτιδα μπορεί να παρουσιαστούν σε **40-50%** των ασθενών στην αγγειϊτιδική φάση.

- **Λεμφαδενοπάθεια**

- Σε **30-40%** παρατηρείται ηωσινοφιλική λεμφαδενοπάθεια, που αφορά κυρίως τους τραχηλικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες οι οποίοι μπορεί να φτάσουν σε διάμετρο έως 3cm.

Symptoms of EGPA



Diagnosis criteria

- The presence of **four or more** of these criteria
 - Sensitivity 85%, specificity 99.7%

- **Asthma**

- a history of wheezing or the finding of diffuse high pitched wheezes on expiration

- **Eosinophilia** of >10 % on differential white blood cell count

- **Mononeuropathy** (including multiplex) or **polyneuropathy**

- **Migratory or transient pulmonary opacities detected radiographically**

- **Paranasal sinus abnormality**

- **Biopsy** containing a blood vessel showing the accumulation of eosinophils in extravascular areas

Five-Factors Score (FFS)

Revised (2011) Five-Factors Score (FFS)

1) Ηλικία > 65 έτη

2) Καρδιακή ανεπάρκεια

3) Νεφρική ανεπάρκεια (Cr > 1.7 mg/dL)

4) Συμμετοχή γαστρεντερικού

5) Απουσία συμμετοχής ENT (Ear-Nose-Throat)

- Η παρουσία ενός παράγοντα δίνει ένα βαθμό.
- Τα FFS κυμαίνεται από 0 έως 2.
- FFS=0: κανένας παράγοντας
- FFS=1: ένας παράγοντας
- FFS=2: δύο ή περισσότεροι παράγοντες

Θεραπεία-σχήμα εφόδου

- Η βασική θεραπευτική συνιστώσα για την EGPA είναι τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή, συνήθως **πρεδνιζόνη** σε δόση 0.5-1mg/kg (ανάλογα με τη βαρύτητα).
- Σε σοβαρή νόσο με οξεία πολυοργανική προσβολή, χορηγείται μεθυλπρεδνιζολόνη σε ώσεις (1gr ημερησίως) επί τρεις ημέρες, ακολουθούμενη από την από του στόματος αγωγή.
- Η πρεδνιζόνη μειώνεται σταδιακά έως πλήρους διακοπής σε 12-18 μήνες.
- Προσθήκη **κυκλοφωσφαμίδης** σε σοβαρή νόσο.
- Συγκεκριμένα, για **FFS>2** ή για **FFS>1** και προσβολή **καρδιαγγειακού** ή **ΚΝΣ**.
- Μάλιστα, έχει προταθεί συγχορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και για **FFS=0** όταν τα **p-ANCA** είναι **(+)**, λόγω του υψηλού κινδύνου νεφρικής συμμετοχής, περιφερικής νευροπάθειας κι ιστολογικά τεκμηριωμένης αγγειΐτιδας.

Θεραπεία-σχήμα εφόδου

- Υπάρχουν δύο σχήματα χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης, το από του στόματος σε δόση 2mg/kg/ημέρα και το μηνιαίο ενδοφλέβιο σχήμα σε δόση 1g/m².
- Η μηνιαία ενδοφλέβια έγχυση υπερτερεί ως προς τη μικρότερη συσχέτιση με επιπλοκές από την ουροδόχο κύστη (αιμορραγική κυστίτιδα, Ca κύστης), αλλά έχει συσχετιστεί με συχνότερες υποτροπές.
- Σημειώνεται ότι η χορήγηση θειϊκής μερκαπτοαιθάνης (Mercapto-ethane Sulfonate, Mesna) κατά την έγχυση χρησιμοποιείται για να μειωθεί η πιθανότητα επιπλοκών από την ουροδόχο κύστη.
- Επίσης, λόγω του κινδύνου σοβαρής μυελοκαταστολής, επιβάλλεται τακτική παρακολούθηση των WBC, ώστε να είναι >3000/μL.
- Η διάρκεια χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης είναι 6-12 μήνες.

Θεραπεία-σχήμα συντήρησης

- Αφού επιτευχθεί η ύφεση της νόσου με το αρχικό σχήμα (που διαρκεί 6-12 μήνες), ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης που περιλαμβάνει λιγότερο τοξικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- Κατά το σχήμα συντήρησης τα γλυκοκορτικοειδή μειώνονται σταδιακά έως πλήρους διακοπής, ενώ παράλληλα χορηγείται αζαθειοπρίνη (AZA) ή μεθοτρεξάτη (MTX).
- Προ της χορήγησης AZA οφείλει να ελεγχθεί το ένζυμο μεθυλτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT), ώστε να αποφευχθεί σοβαρή τοξικότητα από το φάρμακο.
- Σημειώνεται ότι το ένζυμο αυτό, που ευθύνεται για το μεταβολισμό της AZA, ανεπαρκεί πλήρως σε 1/300 κι ευρίσκεται σε ένδεια σε 10/100 άτομα.

Θεραπεία-σχήμα συντήρησης

- Η μεθοτρεξάτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης εναλλακτικά σε δόση 20-25mg/εβδομάδα.
- Ωστόσο, η AZA είναι θεραπεία εκλογής, εν μέρει λόγω της ενδεχόμενης πρόκλησης πνευμονίτιδας από τη μεθοτρεξάτη, η οποία θα είναι δύσκολο να διακριθεί από τις πνευμονικές εκδηλώσεις της EGPA.
- Επίσης, η MTX δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΧΝΑ που έχουν $GFR < 50 \text{ml/min}$ καθώς και σε ασθενείς με ηπατική νόσο.
- Το σχήμα συντήρησης συνήθως διαρκεί 12-18 μήνες, αλλά μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση πολλαπλών υποτροπών.

Θεραπεία-εναλλακτικοί παράγοντες

- **Λεφλουνομίδη:** αναστολέας της σύνθεσης πυριμιδινών, χρησιμοποιείται στο σχήμα συντήρησης (εναλλακτικά της AZA ή MTX).
- **Μεπολιζουμάμπη (anti-IL-5):** μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-5, με εφαρμογή στο υπερωσινοφιλικό σύνδρομο και στο σοβαρό άσθμα σε μηνιαία υποδόρια χορήγηση (100mg/ μήνα). Η FDA έδωσε έγκριση για χρήση στην EGPA σε δόση 300mg/μήνα. Συνήθως, χρησιμοποιείται στο αρχικό σχήμα μαζί με πρεδνιζόνη για FFS<2 (όπου δεν ενδείκνυται κυκλοφωσφαμίδη).
- **Ριτουξιμάμπη (anti-CD20):** μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφανείας CD20 των B λεμφοκυττάρων, το οποίο έχει ήδη έγκριση για την MPA και τη Wegener. Χρησιμοποιείται σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα μορφή EGPA με θετικά αποτελέσματα.

Θεραπεία-εναλλακτικοί παράγοντες

- **Υδροξυουρία:** χρήση στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Έχει θετικά αποτελέσματα και στην EGPA και λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με άλλα κυτταροστατικά.
- **Ομαλιζουμάμπη (anti-IgE):** πολλές αναφορές για θετικά αποτελέσματα, αλλά και για συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια της EGPA (πιθανόν λόγω ταυτόχρονης μείωσης των κορτικοειδών).
- **IVIG:** πολλές δημοσιεύσεις σχετικά με βελτίωση ανθεκτικής νόσου με προσθήκη στα κορτικοειδή υψηλών δόσεων ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης.
- **Μυκοφαινολικό οξύ:** περιορισμένη εμπειρία (case reports).

Παρακολούθηση

- Η παρακολούθηση των ασθενών μετά την επίτευξη της ύφεσης γίνεται **ανά τρίμηνο** και βασίζεται στις ακόλουθες παραμέτρους:
 - Συμπτωματολογία (πυρετός, δύσπνοια, βήχας, πάρεση νεύρων, κλπ.)
 - Αριθμός EOS στο περιφερικό αίμα
 - Άλλες αρχικά παθολογικές παραμέτρους (CRP, ΤΚΕ, IgE)
 - Νεφρική λειτουργία (γενική ούρων, τιμή Cr ορού)
 - Σπυρομέτρηση
- Σημειώνεται ότι τα ακτινολογικά ευρήματα ενδέχεται να παραμείνουν αμετάβλητα ή να υποχωρήσουν ταχέως μετά την έναρξη των γλυκοκορτικοειδών.
- Η παραμονή **(+)ANCA** είναι, μεν, ενδεικτική υποκείμενης λανθάνουσας νόσου, αλλά δεν αξιολογείται αφεαυτής ως κριτήριο για εντατικοποίηση της θεραπείας.

Πρόγνωση

- Σημαντική βελτίωση της έκβασης μετά την εισαγωγή στη θεραπευτική φαρέτρα των γλυκοκορτικοειδών και των ανοσοκατασταλτικών.
- Στο παρελθόν η νόσος ήταν θανατηφόρος για το σύνολο των ασθενών (άνευ θεραπείας).
- Μάλιστα, το ήμισυ κατέληγε εντός τριμήνου από την έναρξη της αγγειϊτιδικής φάσης.
- Το 1990 η 5/ετής θνητότητα ήταν 25-45% για FFS>1, ενώ σε πρόσφατες μελέτες η θνητότητα έχει μειωθεί σε 14% για την ίδια ομάδα ασθενών.
- Πλέον, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ανέρχεται σε 70-90% για την πενταετία, ενώ κι η ποιότητα ζωής έχει σημαντική βελτίωση.

Πρόγνωση

- Τα συχνότερα αίτια θανάτου είναι επιπλοκές της αγγειϊτιδικής φάσης της νόσου και περιλαμβάνουν:
 - Καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΕΜ
 - Εγκεφαλική αιμορραγία
 - Αιμορραγία γαστρεντερικού
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Status asthmaticus

Ανακεφαλαίωση

- Η ασθενής μας...
 - **Ιστορικό άσθματος/εκπνευστικού συριγμού**
 - **Περιφερική ηωσινοφιλία (EOS: 2.550/μL)**
 - **Πολλαπλή μονονευρίτιδα**
 - **Μεταναστευτικά οζόμορφα διηθήματα (Ro θώρακος)**
 - **Βιοψία νεύρου: αγγειΐτιδα του μικρού μεγέθους αγγείων**
 - **Παραρρινοκολπίτιδα**



5/6 κριτήρια για EGPA

Ανακεφαλαίωση

Revised (2011) Five-Factors Score (FFS)

1) Ηλικία >65 έτη

2) Καρδιακή ανεπάρκεια

3) Νεφρική ανεπάρκεια ($Cr > 1.7 \text{mg/dL}$)

4) Συμμετοχή γαστρεντερικού

5) Απουσία συμμετοχής ENT (Ear-Nose-Throat)

Δηλαδή, η ασθενής μας έχει FFS=2.

Ανακεφαλαίωση

- Αφού έλαβε τρεις ώσεις 500mg μεθυλπρεδνιζολόνης και ξεκίνησε η συστηματική χορήγηση IV πρεδνιζόνης 62.5mg/d, η ασθενής μεταφέρθηκε στη Ρευματολογική Κλινική.
- Με βάση το FFS, έγινε έγχυση του 1^{ου} σχήματος κυκλοσφαμίδης (800mg) μαζί με Mesna, το οποίο ακολούθησαν άλλα έξι σχήματα σε μηνιαία βάση.
- Επίσης, κατά τη νοσηλεία της έλαβε ζολενδρονικό οξύ για πρόληψη της οστεοπόρωσης από την παρατεταμένη χορήγηση κορτικοειδών, δεδομένης της προϋπάρχουσας οστεοπενίας.
- Από την Ρευματολογική Κλινική εξήλθε με οδηγία για λήψη μεθυλπρεδνιζολόνης 40mg/d (tb Medrol 16mg, 1-1-1/2) και προφυλακτική δόση κο-τριμοξαζόλης για PCP.

Ανακεφαλαίωση

- Σημειώνεται ότι κατά την έξοδό της από το νοσοκομείο μας η ασθενής παρουσίαζε επιδεινωμένο αίσθημα αιμωδιών των άνω και κάτω άκρων, δυσχέρεια αυτοεξυπηρέτησης λόγω πτώσης των άκρων χειρών κι η ορθοστάτηση ήταν δυσχερής με δυνατότητα βάρδισης μόνο λίγων βημάτων.
- Μετά από έξι μήνες, κατά την έγχυση του τελευταίου σχήματος κυκλοφωσφαμίδης, η νευρολογική εικόνα ήταν σαφώς βελτιωμένη.
- Ήταν πλέον αυτοεξυπηρετούμενη, εβάρδιζε με βακτηρία κι η μυϊκή ισχύς των άνω άκρων είχε επανέλθει σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπορεί να ντύνεται μόνη της, ακόμη και να ζωγραφίζει. Εξακολουθούσε να υπολείπεται ο αριστερός άκρος πόδας.



Адрес: 78 & Крапч 1, Ап. Анон 1354
Тел.: 211 285804-6, Факс: 21185804
Тел./факс: 210 2854014

ENTREPRENEUR INTERNATIONAL

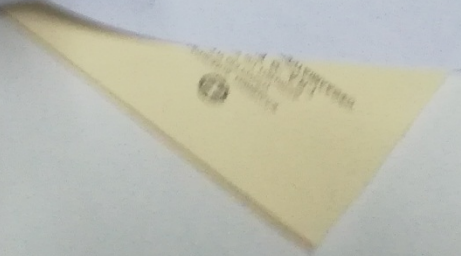
... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



Ανακεφαλαίωση

- Στο σημείο αυτό, έγινε διακοπή της κυκλοφωσφαμίδης κι έναρξη αζαθειοπρίνης (σχήμα συντήρησης), ενώ σταδιακά μειώθηκε κι η δόση της μεθυλπρεδνιζολόνης (πλέον λαμβάνει tb Medrol 4mg/d).
- Ως παρενέργεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής αναφέρεται ένα παροδικό μυκητιασικό εξάνθημα των μηρογεννητικών πτυχών, το οποίο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τοπική αγωγή.
- Η ασθενής εξακολουθεί να παρακολουθείται ανά 3/μηνο στα τακτικά Ρευματολογικά Ιατρεία του νοσοκομείου μας κι είναι σε πολύ καλή κλινική κατάσταση.





Προβληματισμοί

- Στην ασθενή μας η EGPA εκδηλώθηκε έξι μήνες μετά τη διάγνωση του Ca μαστού και μάλιστα σε άτυπη ηλικία για την εμφάνιση της νόσου (>65 έτη).
- Προκύπτει το ερώτημα αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του νεοπλασματος του μαστού και της εκδήλωσης του αγγειϊτιδικού συνδρόμου.
- Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις EGPA σχετιζόμενες με NHL και μελάνωμα.
- Υπάρχει δημοσίευση μίας σπάνιας περίπτωσης ασθενούς με νεόπλασμα μαστού χειρουργηθέντος προ 5/ετίας, η οποία θεωρείτο ελεύθερη νόσου. Η ασθενής εισήχθη λόγω πολλαπλής μονονευρίτιδας με σοβαρή ηωσινοφιλία. Αφού τέθηκε η διάγνωση της EGPA κι η ασθενής έλαβε αγωγή με πρεδνιζόνη κι έξι σχήματα κυκλοφωσφαμίδης, τελικά κατέληξε λόγω ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων από το νεόπλασμα.

Προβληματισμοί

- Η περίπτωση της ασθενούς μας, με πιθανόν παρανεοπλασματική εκδήλωση EGPA σε έδαφος χειρουργηθέντος νεοπλάσματος μαστού και μάλιστα με καλή έκβαση έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον.
- Άλλωστε, δεν είναι λίγες οι παρανεοπλασματικές αυτοάνοσες διαταραχές που ήδη γνωρίζουμε, όπως μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, δερματομυοσίτιδα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία.
- Χαρακτηριστικά που πρέπει να εγείρουν την υποψία είναι η άτυπη ηλικία εμφάνισης, η ταχεία εξέλιξη και συχνά η αντοχή στη συνήθη θεραπεία.
- Στο μέλλον ενδέχεται να δημοσιευτούν κι άλλα παρόμοια περιστατικά παρανεοπλασματικής EGPA κι η πρόκληση είναι ο κλινικός ιατρός να είναι καχύποπτος απέναντι στις «συμπτώσεις», οι οποίες ενδέχεται να κρύβουν παθογενετικούς μηχανισμούς.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΉ

