

Case 9-2023: A 20-Year-Old Man with Shortness of Breath and Proteinuria

Fitzgerald S.F., Victoria T., Tan W., Harris C.K. (2023)

N Engl J Med. 388(12):1127-1135.

doi: 10.1056/NEJMcpc2211356.



Βασιλική Σύρμου

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας

Πανεπιστημιακή Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής
Ανοσολογίας ΠΓΝΛ

Μπόγδανος Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Π.Θ.

Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

15-18 Ιουνίου 2023
Ξενοδοχείο Valis, Βόλος



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CASE RECORDS of the MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Founded by Richard C. Cabot

Eric S. Rosenberg, M.D., *Editor*

David M. Dudzinski, M.D., Meridale V. Baggett, M.D., Kathy M. Tran, M.D.,

Dennis C. Sgroi, M.D., Jo-Anne O. Shepard, M.D., *Associate Editors*

Emily K. McDonald, Tara Corpuz, *Production Editors*

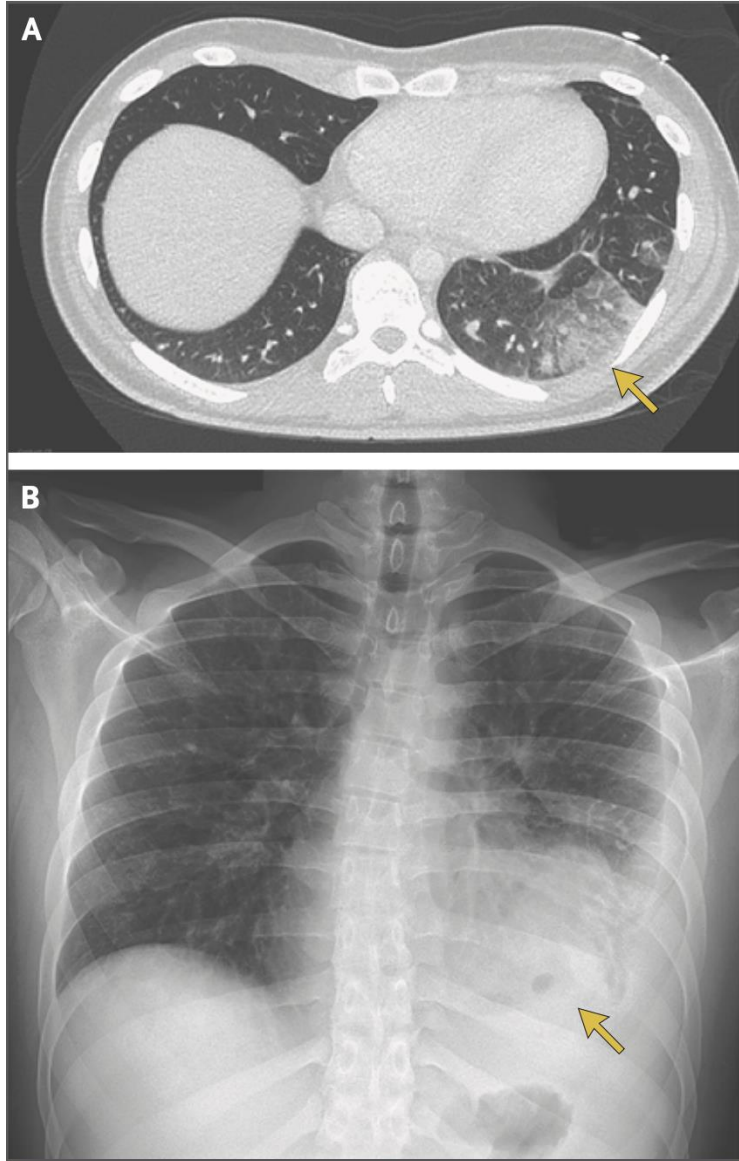


Case 9-2023: A 20-Year-Old Man
with Shortness of Breath and Proteinuria

Shaun F. Fitzgerald, M.D., M.P.H., Teresa Victoria, M.D., Ph.D.,

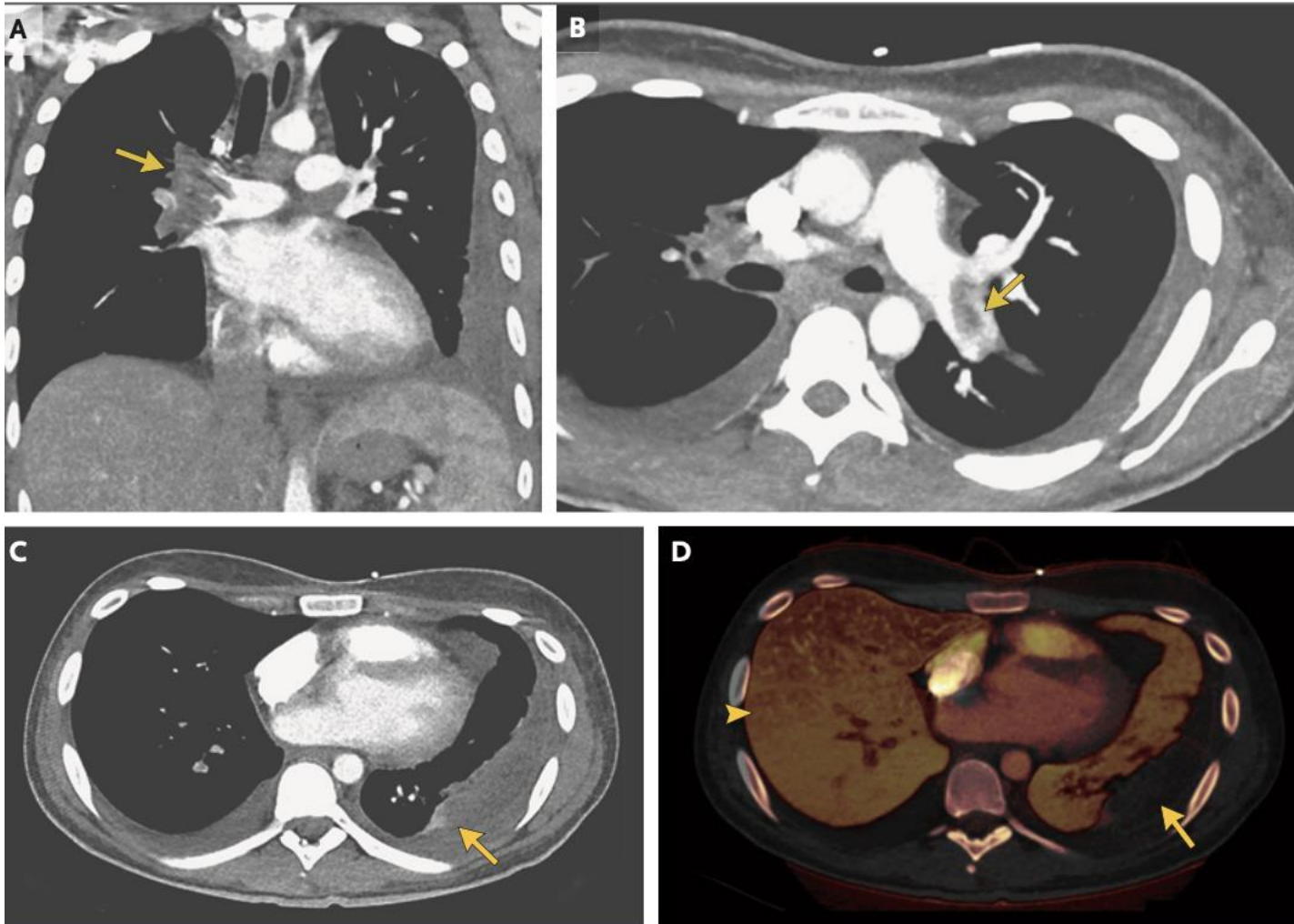
Weizhen Tan, M.D., and Cynthia K. Harris, M.D.

Παρουσίαση στο ΤΕΠ



- 20 ετών άνδρας με αιμόπτυση και υποξαιμία
- 11 μήνες πριν διάγνωση διπολικής διαταραχής
- 6 εβδομάδες πριν εισήχθη σε ψυχιατρική κλινική λόγω ψυχοκινητικής επιτάχυνσης
- Κάκωση θώρακα
- 5 εβδομάδες πριν θωρακαλγία, ναυτία, έμετος ανορεξία
 - CT θώρακος: ground glass σε ΑΚΛ που αποδόθηκε σε θλάση πνευμονικού παρεγχύματος
- 11 μέρες πριν εκτίμηση σε ΤΕΠ λόγω θωρακαλγίας, βήχα, ναυτίας που επιδεινώθηκαν
 - Ro θώρακος με πύκνωση και πλευριτική συλλογή ΑΚΛ οπότε έλαβε δοξουκυκλίνη για 6 μέρες pos

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ



- Επιδείνωση συμπτωμάτων, αποβολή πυωδών πτυέλων με αιμορραγικές προσμίξεις, δύσπνοια, ναυτία
- $\Theta = 37.5^{\circ}\text{C}$, ΑΠ= 99/50 mm Hg, ΗΡ=127 b/min, RR=31 br/min, SpO₂= 95%
- PCR για Influenza A and B, RSV, SARS-COV 2
- Αιμοκαλλιέργειες
- CTPA πολλαπλά έμβολα σε τμηματικούς και υποτμηματικούς κλάδους σφηνοειδείς πυκνωτικές βλάβες(έμφρακτα) υπεζωκοτικές συλλογές άμφω ΑΡ>ΔΕ
- Θεραπευτική δόση ενοξαπαρίνης
- Βανκομικίνη και κεφιπίμη
- IV υγρά

Μεταφορά σε 3ο βαθμό

Αποκορεσμός, οξυγόνο με ρινική κάννουλα

Μεταφορά σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο

Κόπωση ανορεξία και απώλεια βάρους μετά την κάκωση στο θώρακα

Αλλαγή στο χρώμα των δακτύλων με το ψύχος

α/α **άσθματος**, ημικρανιών, ΔΕΠΥ

quetiapine, paliperidone, and methylphenidate, Sulfa drugs, valproate

Ετεροφιλόφιλος

Οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης

άτμισμα marijuana συχνά, καπνισμα (-), περιστασιακά αλκοολ, χρήση ναρκωτικών (-)

Θ=38.6°C, ΑΠ=89/40 mm Hg, HR=121 b/min, RR=20 br/min, SpO2=98% (2lt/min)

Μείωση ΑΨ σε ΑΡ κάτω πεδίο και ψυχοκινητική επιβράδυνση με ιδέες μεγαλείου

Table 1. Laboratory Data.*

| Variable | Reference Range, Second Hospital | On Admission, Second Hospital | Reference Range, This Hospital† | On Admission, This Hospital |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Blood | | | | |
| Hemoglobin (g/dl) | 14.0–18.0 | 11.3 | 12.0–16.0 | 8.7 |
| Hematocrit (%) | 42.0–52.0 | 35.2 | 36.0–46.0 | 26.3 |
| White-cell count (per μ l) | 4500–11,000 | 9500 | 4500–11,000 | 7310 |
| Differential count (per μ l) | | | | |
| Neutrophils | 1800–7700 | 7590 | 1800–7700 | 5940 |
| Lymphocytes | 900–5400 | 1270 | 1000–4800 | 710 |
| Monocytes | 100–1100 | 550 | 200–1200 | 420 |
| Eosinophils | 0–800 | 0 | 0–900 | 190 |
| Basophils | 0–200 | 10 | 0–300 | 20 |
| Platelet count (per μ l) | 150,000–450,000 | 296,000 | 150,000–400,000 | 213,000 |
| Urea nitrogen (mg/dl) | 8–25 | 13 | 8–25 | 13 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.50–1.14 | 1.14 | 0.60–1.50 | 0.98 |
| Lactic acid (mmol/liter) | 0.4–2.0 | 1.1 | 0.5–2.0 | 0.6 |
| Albumin (g/dl) | 3.4–5.0 | 1.3 | 3.4–5.0 | 1.6 |
| Globulin (g/dl) | 2.0–3.5 | 4.7 | 2.0–3.5 | 3.4 |
| Urine | | | | |
| Bilirubin | — | — | Negative | Negative |
| Blood | — | — | Negative | 2+ |
| Glucose | — | — | Negative | Negative |
| Ketones | — | — | Negative | Negative |
| Leukocyte esterase | — | — | Negative | Negative |
| Nitrites | — | — | Negative | Negative |
| Protein | — | — | Negative | 3+ |
| Red cells (per high-power field) | — | — | 0–2 | 5–10 |
| White cells (per high-power field) | — | — | 0–2 | 3–5 |
| Hyaline casts (per high-power field) | — | — | 0–2 | 10–20 |

Βασικά ευρήματα

20 ετών άνδρας με πρόσφατη διάγνωση δ/δ

Εκτιμήθηκε λόγω θωρακαλγίας μετά από τραυματισμό

Απεικόνιση με διηθήματα θαμβής υάλου (δ.δ. ILD, οξεία κυψελιδική διεργασία, θλάση)

Στις επόμενες εβδομάδες: δύσπνοια, βήχας, αιμόπτυση

Πνευμονική εμβολή, έμφρακτο

Υπαλβουμιναιμία, πρωτεινουρία, μικροσκοπική αιματουρία (δηλ.ΣΝΦ)

Νόσοι που προσβάλλουν πνεύμονες και νεφρούς

Διαφορική διάγνωση

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Ματαστρεπροκοκκική ΣΝΦ

IgA νεφροπάθεια ή πορφύρα Henoch-Schoenlein
με νεφρίτιδα

ANCA σχετιζόμενη αγγειίτιδα

Anti-GBM νόσος (έναντι της βασικής μεμβράνης)

ΣΕΛ

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

ΥΠΕΡ

- Πυρετός
- Πνευμονική εμβολή : Σε Λ.Ε. Ιδίως της ΔΕ καρδιάς , όπου παράγονται σηπτικά εμβολά από την τριγλώχινα
- ΣΝΦ λόγω κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων

ΚΑΤΑ

- Απουσία παραγόντων κινδύνου
- Απουσία φυσήματος
- Αρνητικές ΑΜΚ

Μετα-στρεπτοκοκκική ΣΝΦ

ΥΠΕΡ

- Πιθανή πνευμονία που δεν ανταποκρίθηκε στη δοξυκυκλίνη
- Στρεπτόκοκκος της ομάδας A είναι αίτιο πνευμονίας της κοινότητας (όχι συχνό)

ΚΑΤΑ

- Χωρίς φαρυγγαλγία ή λοίμωξη του δέρματος
- Χωρίς επιβεβαιωμένη προηγούμενη λοίμωξη από Step ομάδας A

IgA νεφροπάθεια ή πορφύρα Henoch-Schoenlein με νεφρίτιδα

ΥΠΕΡ

- Συνήθης η αιματουρία κατόπιν ή συγχρόνως με λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού
- Εδώ Διηθήματα θαμβής υάλου πριν την αιματουρία και το βήχα

ΚΑΤΑ

- Χωρίς ρινίτιδα/ φαρυγγαλγία από το ανώτερο αναπνευστικό
- Χωρίς προηγούμενα επεισόδια αιματουρίας
- Χωρίς αρθραλγίες ή κοιλιακό άλγος
- Η εξέλιξη των συμπτωμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό

ANCA-σχετιζόμενη αγγειίτιδα

ΥΠΕΡ

- Βήχας δύσπνοια θωρακαλγία, πυρετός, πρωτεινουρία, αιματουρία
- EGPA, GPA, MPA
- Προσβολή πνεύμονα και νεφρού και γενικά συμπτώματα
- EGPA (1^ο σταδιο ατοπικά συμπτώματα, 2^ο στάδιο περιφερική ηωσινοφιλία, 3^ο στάδιο αγγειίτιδα με συστηματικά συμπτώματα)
- α/α άσθματος και κνιδωτικό εξάνθημα προ της εισαγωγής

ΚΑΤΑ

- Χωρίς συμπτώματα άσθματος/ παραρρινοκολπίτιδας /περιφερικής νευροπάθειας, Απουσία ηωσινοφιλίας (όχι EGPA)
- Νεαρή ηλικία και χωρίς αυξημένη τιμή κρεατινίνης
- Απουσία DVT

Σύνδρομο πνεύμονα-νεφρού anti-GBM

ΥΠΕΡ

- Είχε προηγηθεί βλάβη του κυψελιδικού ενδοθηλίου (θλάση και πνευμονία)
- Άτμισμα ως παράγοντας κινδύνου
- Προσβολή νεφρού και πνεύμονα
- Αιμόφυρτα πτύελα, αιματουρία, πρωτεινουρία

ΚΑΤΑ

- Ταχέως εξελισσόμενη ΣΝΦ με πιο καλπάζουσα πορεία και σημαντική επιδείνωση νεφρική λειτουργίας (φυσιολογική κρεατινίνη)

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Υπερ

- Γενικά συστηματικά συμπτώματα
- Ορογονίτιδα(πλευρίτιδα)
- Ιστορικό ψύχωσης , κεφαλαλγίας
- Αιματουρία, πρωτεινουρία
- Θρομβώσεις (ΠΕ)
- Λευκοπενία, λεμφοπενία
- Φαινόμενο Raynaud
- Νεαρή ηλικία

Κατά

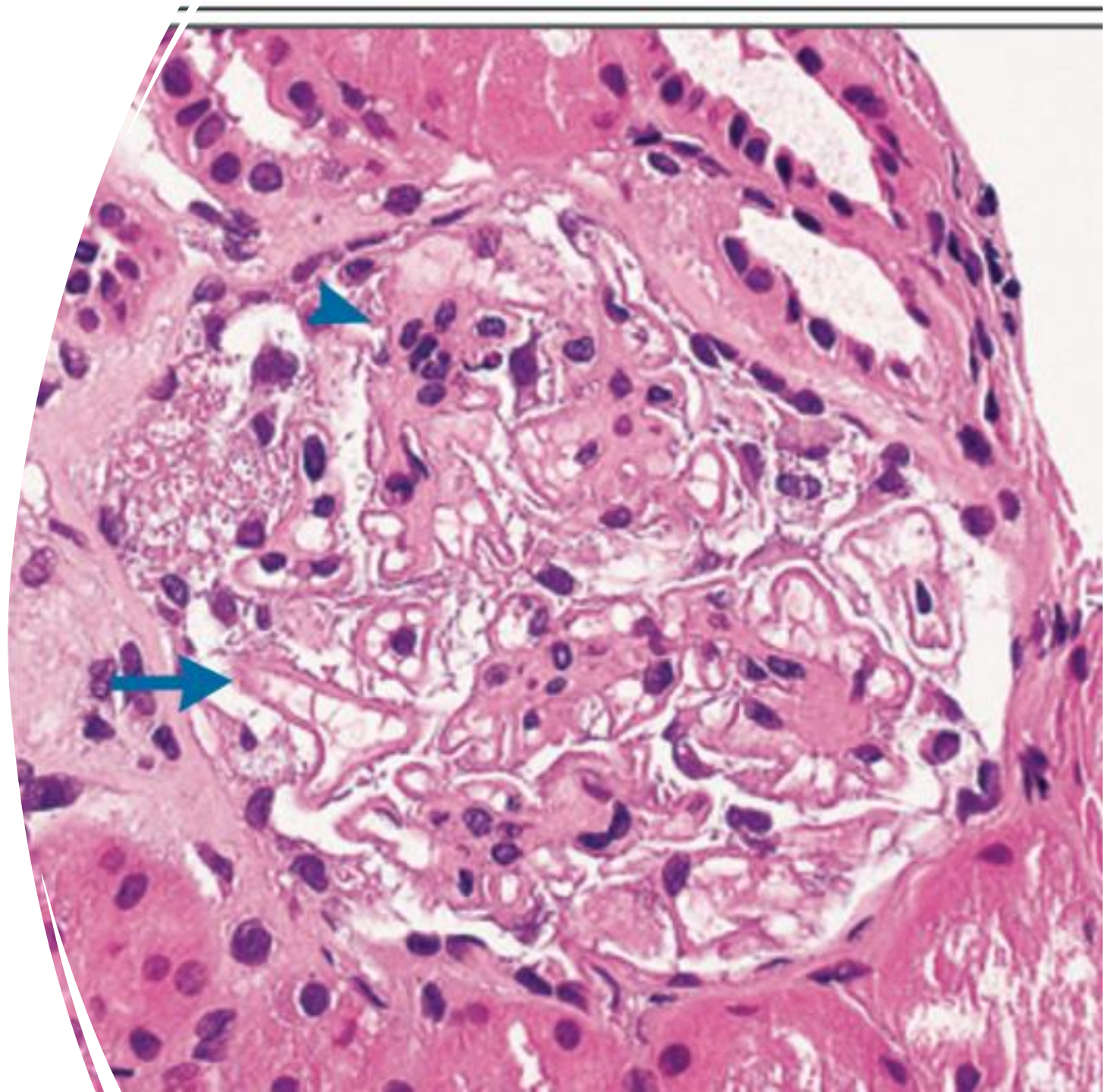
- +/- άρρεν φύλο

Διαγνωστικός έλεγχος

- Ανοσολογικός έλεγχος
- ANCA (-)
- Anti-GBM(-)
- ANA + 1/320
- Anti-dsDNA + 1/640
- Χαμηλό C3=74 (81-157)
- Βιοψία νεφρού με ανοσοφθορισμό
- Light microscopy

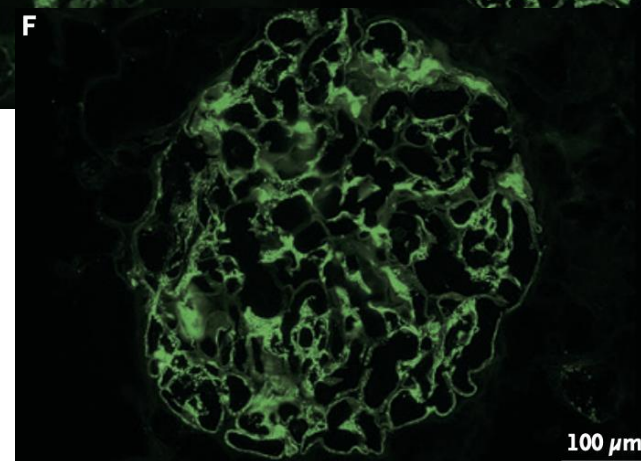
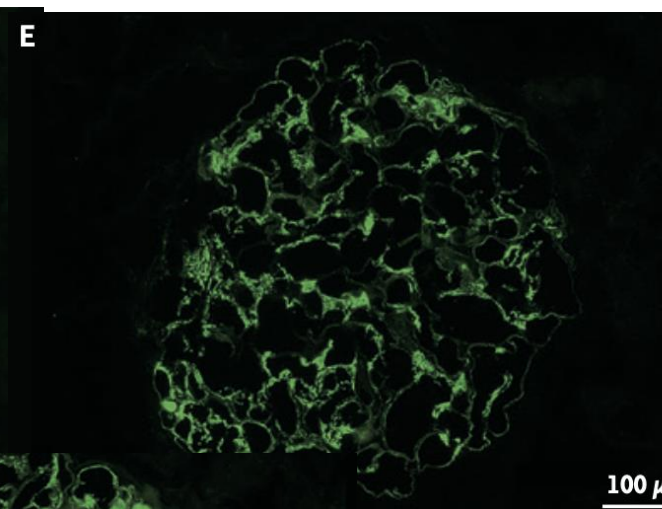
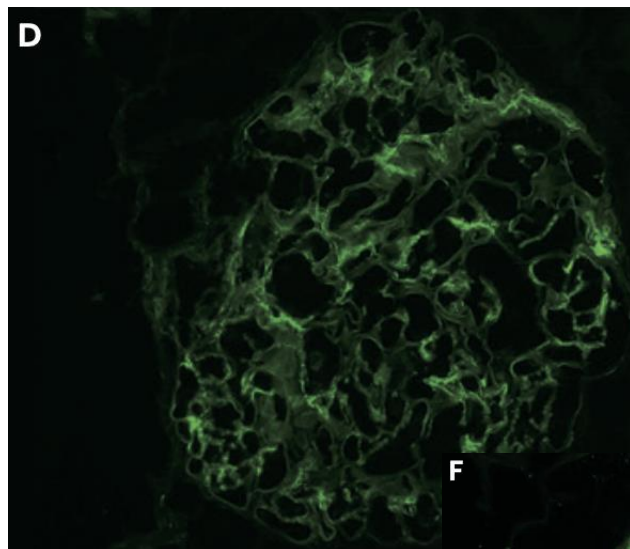
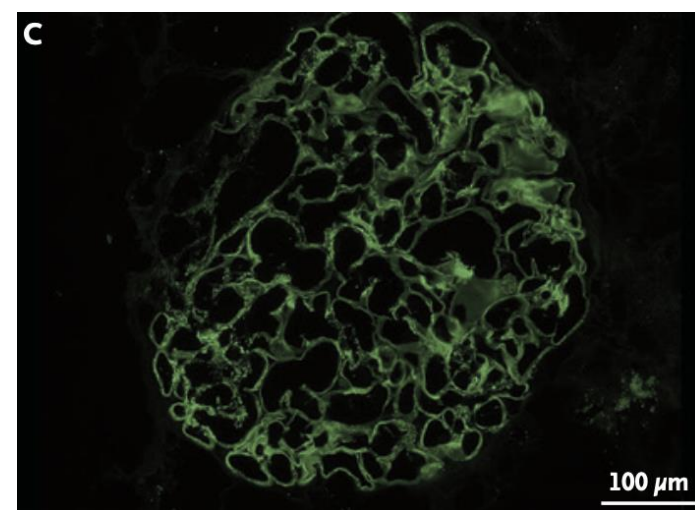
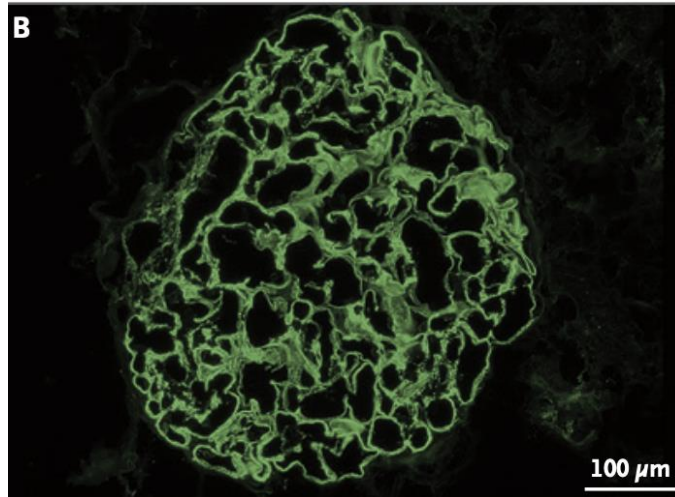
Βιοψία νεφρού

- Light microscopy (H/A) ήπια κυτταροβρίθεια μεσαγγείου και μεσοκυττάριας ουσίας με **πάχυνση της βασικής μεμβράνης** χωρίς διπλασιασμό



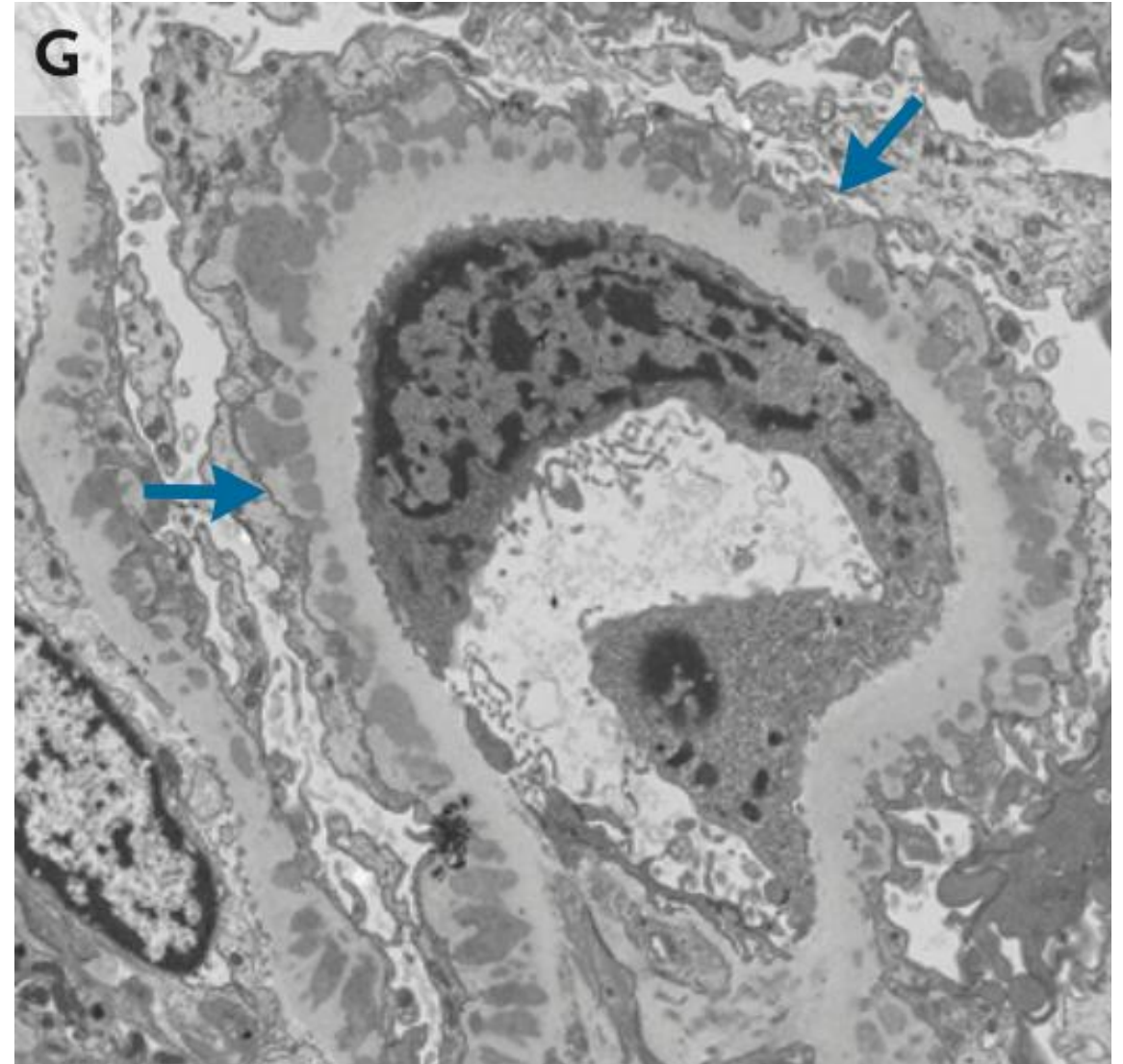
Βιοψία νεφρού

- Ανοσοφθορισμός: “full house” πρότυπο
- Θετικός για εναπόθεση IgG IgA IgM C3 C1q (λεπτό κοκκιώδες πρότυπο διάχυτα)
- Χρώση για κάπα και λάμδα ελαφρές αλυσούς ήταν θετική (λεπτή κοκκιώδης εναπόθεση)



Βιοψία νεφρού

- Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρρωσης:
- Εξάλειψη παρυφής ποδοκυττάρων ,
άφθονη διάχυτη εναπόθεση άμορφου
υλικού **υποεπιθηλιακά**



Πόρισμα

- Λόγω διάχυτης πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και των υποεπιθηλιακών άφθονων εναποθέσεων και των γεφυροποιήσεων των κορυφών των ακίδων τα ευρήματα κατηγοριοποιούν τη νεφρίτιδα ως συμβατή με νεφρίτιδα ΣΕΛ(εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων) και σταδίου V –μεμβρανώδης

Μεμβρανώδης ΣΝΦ

- 10% της νεφρίτιδας ΣΕΛ
- πρωτεϊνουρία (νεφρωσικού επιπέδου) χωρίς σημαντική μικροσκοπική αιματουρία, +/- υπέρταση και συνήθως φυσιολογική τιμή κρεατινίνης
- Διάχυτη πάχυνση τοιχώματος τριχοειδών και υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων . Μπορεί να συνυπάρχει και προσβολή του μεσαγγείου
- Μπορεί να είναι φυσιολογικά τα C3,C4 και τα anti-dsDNA (-)

Θεραπεία

- 1) Μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη σε υψηλές δόσεις
- 2) **Prednisolone plus cyclophosphamide** (Austin et al J Am Soc Nephrol 2009)
 - 1) μηνιαίο
 - 2) ανά 15 ημέρες , χαμηλότερης δόσης (Houssiau et al Euro-Lupus Arthritis Rheum 2002)
- 3) Prednisolone plus MMF (Ginzler et al N Engl J Med 2005, Appel et al J Am Soc Nephrol 2009)
 - 12-37% με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου θα καταλήξουν σε τελικού σταδίου ΧΝΑ
 - Προηγήθηκε η κατάψυξη σπέρματος
 - Προσετέθη HCQ, ACEi
 - Και μετά την αρχική αντιμετώπιση έγινε αλλαγή σε MMF ως συντήρηση

Αντιμετώπιση

- Αποκλείστηκε η προσβολή ΚΝΣ
MRA (-), ΟΝΠ(-), έλεγχος για αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα (-),
ολιγοκλωνικές ζώνες(-)
- Λόγω πιθανού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου έγινε αλλαγή της
ενοξαπαρίνης σε **βαρφαρίνη** κατά τη νοσηλεία. Ο έλεγχος για APS (-)
- Στους 6 μήνες επιδείνωση πρωτεϊνουρίας από Ur Prot/cr=1.1 σε 3.6
με πτώση C3, C4, άνοδο anti-dsDNA
 - **Belimumab +MMF**
 - Ur Prot/cr=0.2 (χωρίς GCO)

Take home messages

- ευρεία η δ/δ συνδρόμου πνεύμονα νεφρού
- Η βιοψία νεφρού έχει σπουδαία διαγνωστική σημασία
- Σημασία λήψης ιστορικού

Προσωπική πεποίθηση

- Η προσεκτικά δομημένη και καλά τεκμηριωμένη διαφορική διάγνωση είναι που θα πρέπει να χαρακτηρίζει την ιατρική σκέψη
- Η σπανιότητα και η ατυπία στη διάγνωση ακολουθούν

ΚΑΛΕΣ ΔΙΑΚΟΠΕΣ

...ΓΕ ΟΘΟΥΣ ΨΑΝΕ.

