

# Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε αυτοάνοσα νοσήματα

Εμμανουήλ Μαζωνάκης

Νεφρολόγος

401 ΓΣΝΑ και Ευρωκλινική Αθηνών

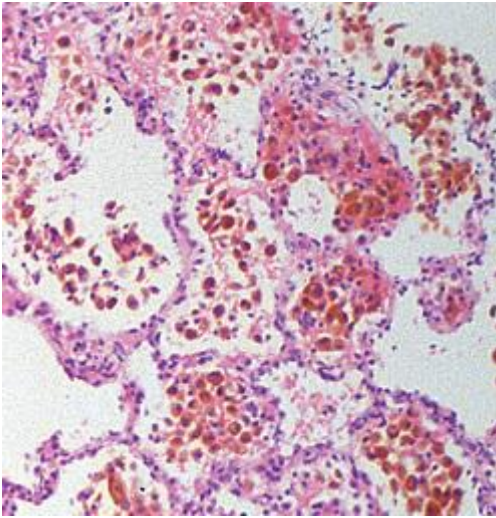
Σύγκριση συμφερόντων

Καμία

# Πνευμονονεφρικό σύνδρομο

- Ορισμός
  - Οξεία Νεφρική Βλάβη και Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια
- Λοιμώξεις
- Καρδιολογικά
- Πολυοργανική ανεπάρκεια
- Θρομβώσεις
- Φάρμακα

# EW Goodpasture



At post-mortem examination, in the lungs, "Hemorrhage instead of edema was the prominent feature . . .".

The kidneys show a glomerular nephropathy with a fibrinous exudate in Bowman's capsule and cellular proliferation of glomerular tufts ; some urinary tubules are filled with erythrocytes." (Goodpasture, 1919).



GOODPASTURE'S SYNDROME  
(PULMONARY HÆMORRHAGE ASSOCIATED WITH GLOMERULONEPHRITIS)<sup>1</sup>

M. C. STANTON<sup>2</sup> and J. D. TANGE<sup>3</sup>

*From the Department of Pathology, University of Melbourne*

SUMMARY

Nine cases, which show a combination of pulmonary hæmorrhage and glomerulonephritis, have been recorded: as the ætiology of the condition is obscure, brevity and precedence are urged to justify the name "Goodpasture's syndrome".

# Goodpasture's Syndrome

- Οξεία Νεφρική Βλάβη
  - Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς- RPGN
- Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια
  - Διάχυτη Κυψελιδική Αιμορραγία- DAH

# RPGN+DAH- Αίτια

- Νοσήματα με αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης (Anti-GBM Disease)- 20-40%
- Συστηματικές Αγγειίτιδες- 60-80%:
  - GPA (Wegener's Granulomatosis)
  - MPA
  - EGPA (Churg-Strauss)
- Λιγότερο συχνά:
  - ΣΕΛ, HSP, Κρυσφαιριναιμία, Ρευματοειδής Αγγειίτιδα, Φάρμακα

Νόσος Αντισωμάτων  
Έναντι Βασικής Μεμβράνης-  
Anti-GBM Disease



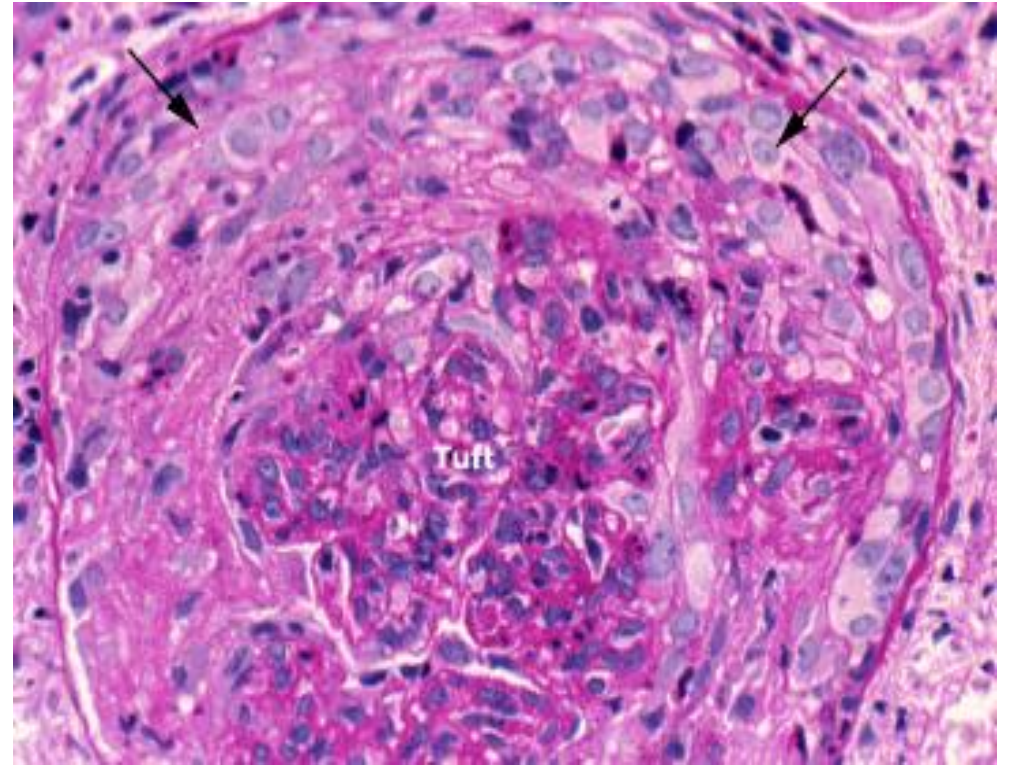
# Anti-GBM Disease- Αίτια

- Αυτοαντισώματα:
  - Έναντι του καρβοξυτελικού άκρου του μη κολλαγονικού επιτόπου της  $\alpha 3$  αλύσου του κολλαγόνου τύπου IV [ $\alpha 3(\text{IV})\text{NCI}$ ]- αντιγόνο Goodpasture
- Αλλοαντισώματα:
  - Έναντι του  $\alpha 3$  ή  $\alpha 5(\text{IV})\text{NCI}$  μετά από μεταμόσχευση σε ασθενείς με σύνδρομο Alport
  - Alemtuzumab (Lemtrada)
- Επιπλοκή της Μεμβρανώδους Νεφροπάθειας

# Επιδημιολογία

- 1 νέο περιστατικό ανά 1 με 2.000.000 πληθυσμού ανά έτος
- Νέοι άντρες
- HLA-DRB1\*1501
- Εκλυτικοί παράγοντες
  - Κάπνισμα, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα
  - Λιθοτριψία, απόφραξη, αγγειίτιδα, μεμβρανώδης ΣΝ

# Κλινικές Εκδηλώσεις I



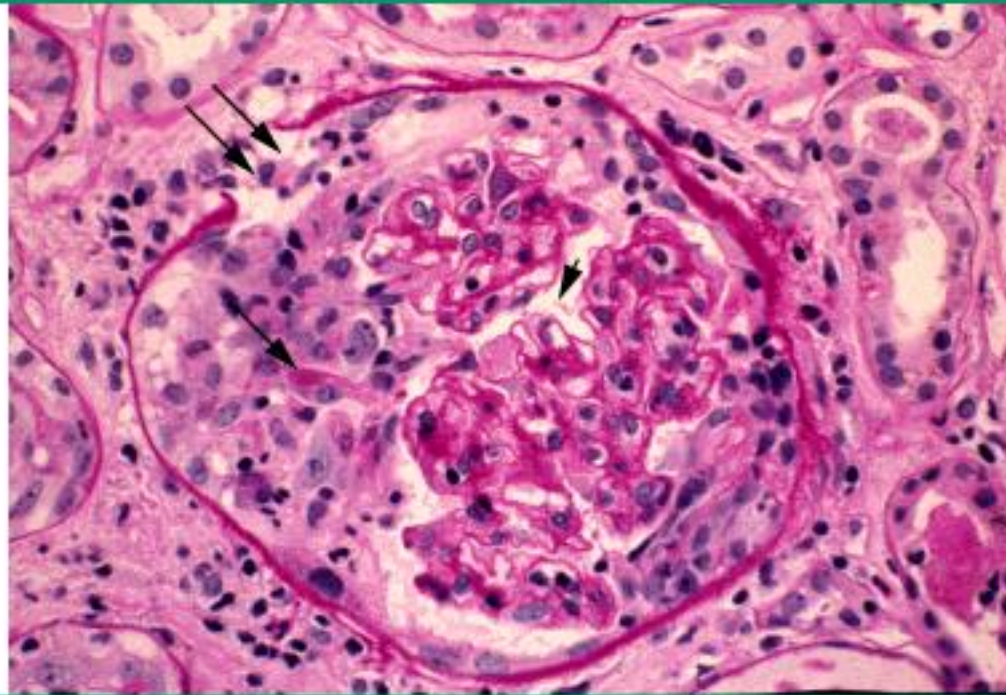
# Κλινικές Εκδηλώσεις II

- Πνευμονική συμμετοχή μόνο- σπάνια
- Σπειραματονεφρίτιδα μόνο (30-50%):
  - Μικροσκοπική αιματουρία- Κύλινδροι
  - Ταχέως εξελισσόμενη εικόνα- ολιγουρία
- Συστηματικά συμπτώματα
- ΚΝΣ- χοριοειδές πλέγμα
- Κοχλίας
- Αμφιβληστροειδής

# Διάγνωση

- Κλινική εικόνα
- Anti-GBM Αντισώματα (IF, ELISA)
- Έλεγχος ANCA
- Νεφρική βιοψία

## Light micrograph showing crescentic glomerulonephritis II

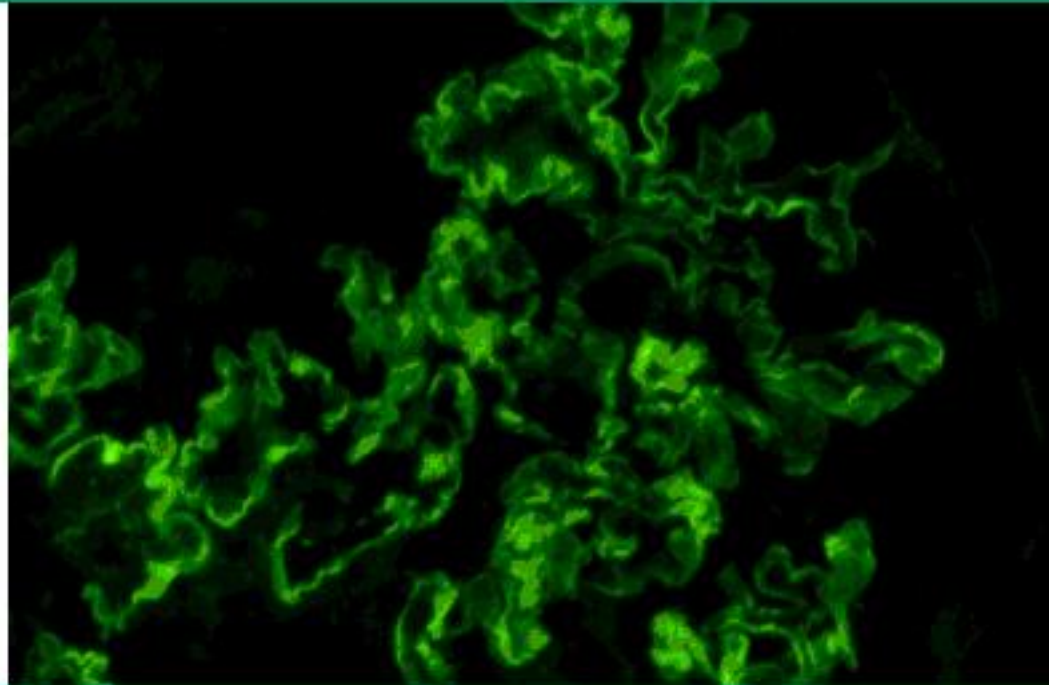


High-power light micrograph showing an active hypercellular crescent containing fibrin, which has a bright red appearance (long arrow). Note that the severe inflammatory injury has led to fragmentation of the glomerular tuft (short arrow) and to creation of a rent in the capsule (double arrow).

*Courtesy of Helmut Rennke, MD.*

## Immunofluorescence microscopy showing linear IgG

---



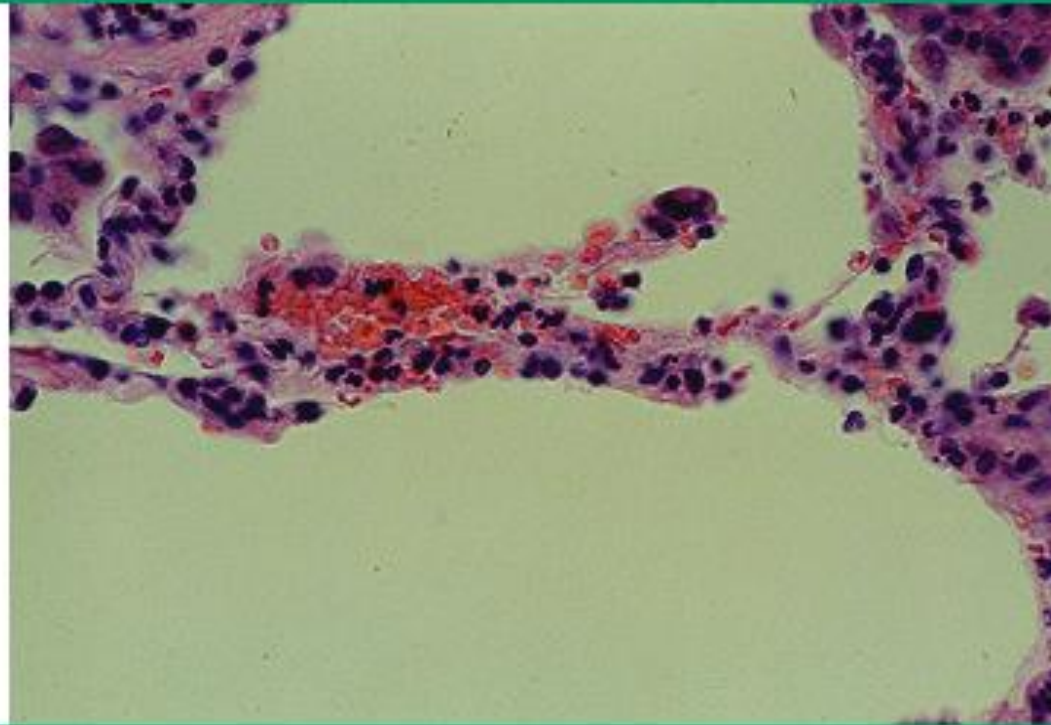
---

Immunofluorescence microscopy showing characteristic linear deposition of IgG in anti-GBM antibody disease.

IgG: immunoglobulin G; GBM: glomerular basement membrane.

*Courtesy of Helmut Rennke, MD.*

## Early pulmonary capillaritis in diffuse alveolar hemorrhage



Light micrograph showing early pulmonary capillaritis. There is neutrophilic infiltration of the alveolar wall and hemorrhage.

*Courtesy of Marvin I Schwarz, MD.*

UpToDate®



# Θεραπεία I

## *14.1: Treatment of anti-GBM GN*

**14.1.1:** We recommend initiating immunosuppression with cyclophosphamide and corticosteroids plus plasmapheresis (see Table 31) in all patients with anti-GBM GN except those who are dialysis-dependent at presentation and have 100% crescents in an adequate biopsy sample, and do not have pulmonary hemorrhage. (*1B*)

# Θεραπεία II

- Υποστήριξη (NB κάπνισμα, ηπαρίνη)
- Κορτικοειδή
  - MP iv 1gr x 3, μετά pred 1mg/kg/d per os
  - Στόχος 30mg στους 2 μηνες, 10mg στους 4 μήνες
- Κυκλοφωσφαμίδη
  - 2mg/kg/d per os για 3 μήνες
- Πλασμαφαίρεση
  - Καθημερινά για 14 ημέρες

# Έκβαση

- 5ετής επιβίωση 80%, ESRD 50%
- Συνέχιση κορτικοειδών +/- Aza για 6-9 μήνες
- Παρακολούθηση επιπέδων anti-GBM
- Υποτροπή σπάνια
- Νέες/πειραματικές θεραπείες
- Μεταμόσχευση νεφρού- υποτροπή/de novo

# Συστηματικές Αγγειίτιδες

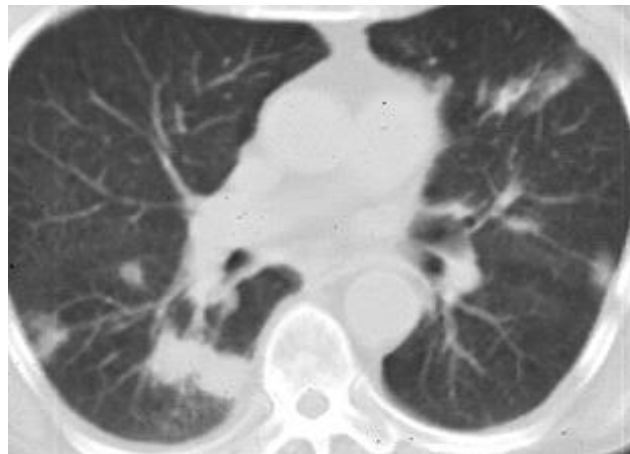
# Πνευμονονεφρικό σύνδρομο- Συστηματικές αγγειίτιδες

- ANCA-Associated Vasculitis (AAV)
  - Granulomatosis with Polyangiitis-GPA
  - Microscopic Polyangiitis-MPA
  - Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis-EGPA
- Immune complex vasculitis
  - Κρυσφαιριναιμία, Πορφύρα Henoch-Shonlein
- Συστηματικά Νοσήματα
  - ΣΕΛ, Ρευματοειδής αγγειίτιδα
- Φάρμακα (AAV)

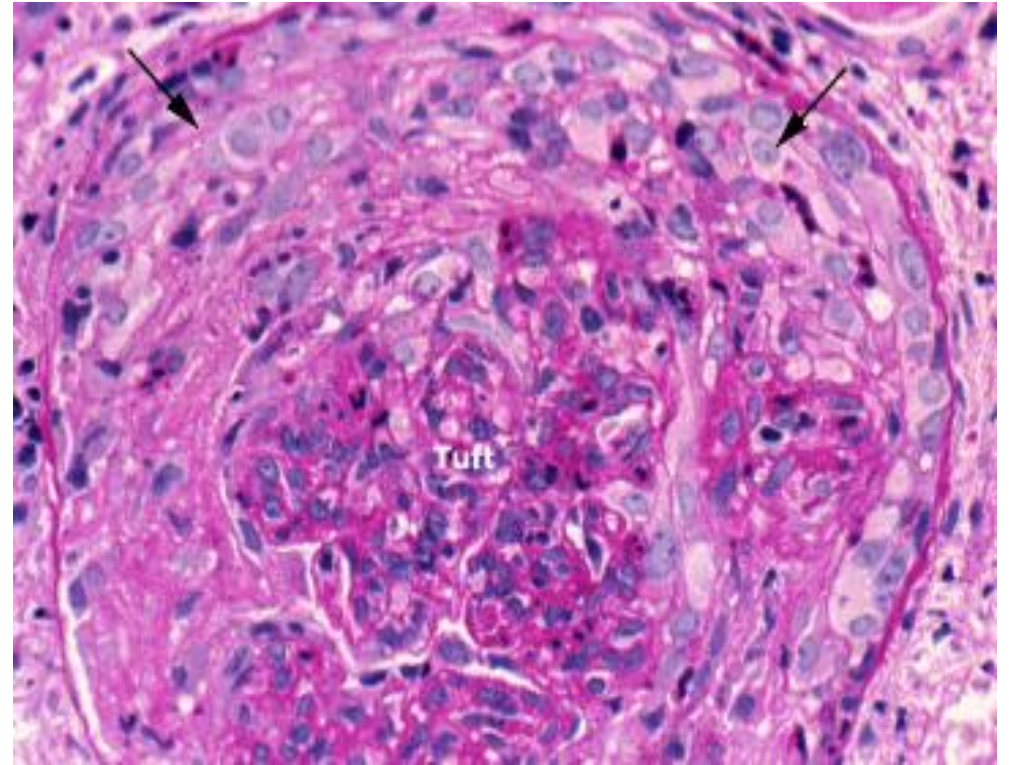
# Επιδημιολογία

- 10 με 20 νέα περιστατικά ανά 1.000.000 πληθυσμού ανά έτος
- 5η έως 7η δεκαετία
- Λίγο συχνότερη στους άντρες 1:0.9
- Συχνότερη σε λευκούς
- Γεωγραφική και εποχική διαφοροποίηση
  - ?Εκλυτικός παράγοντας

# Κλινικές Εκδηλώσεις I



# Κλινικές Εκδηλώσεις II





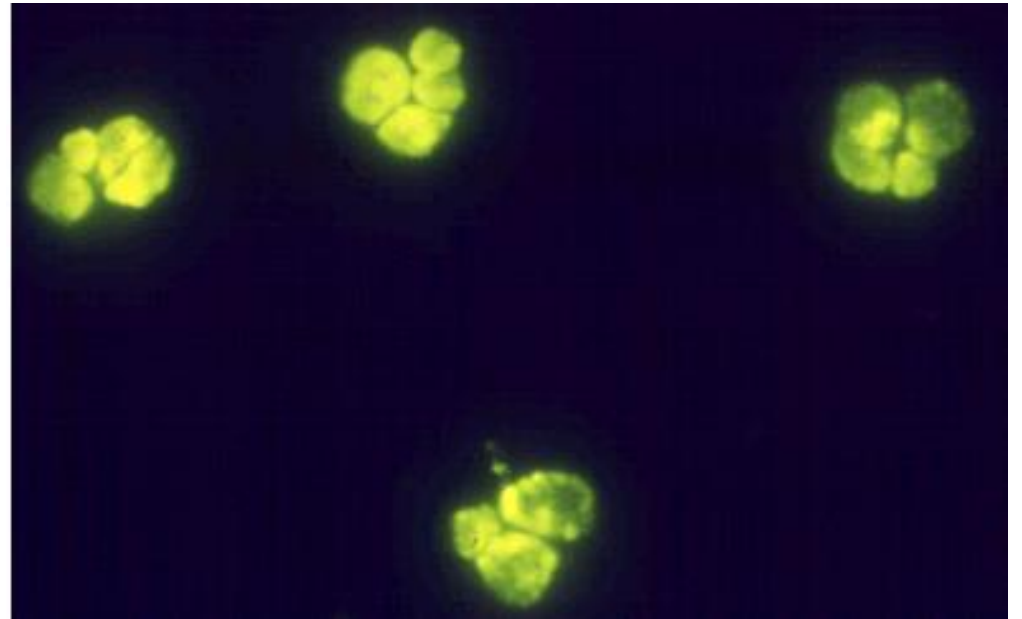
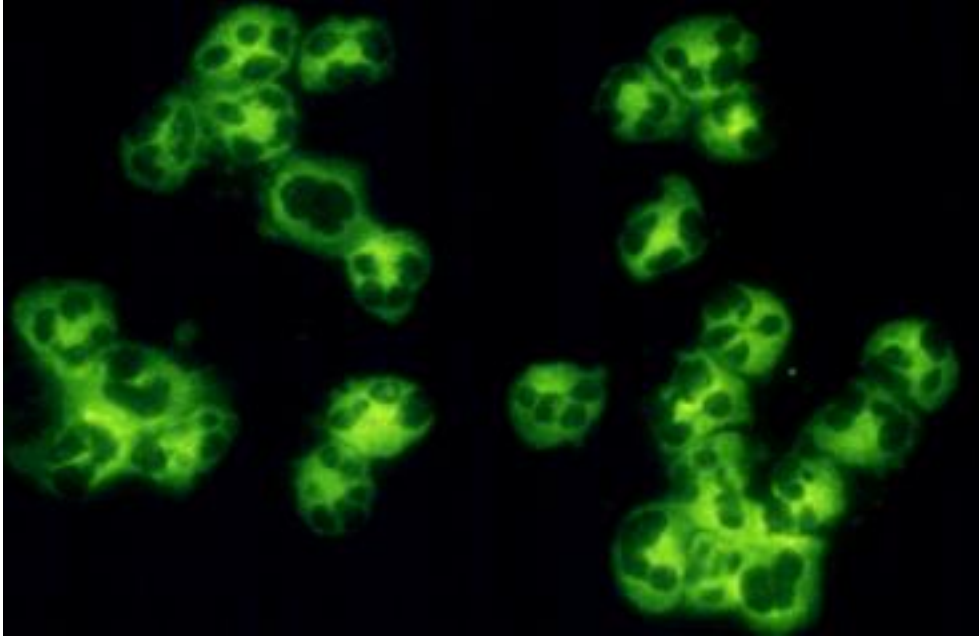
# Διάγνωση

- Κλινική εικόνα
- ANCA
- Anti-GMB
- Νεφρική βιοψία

# Κλινική Εικόνα

- Αλληλοεπικάλυψη
- Άσθμα και ηωσινοφιλία μόνο σε EGPA
- Νεκρωτικά κοκκιώματα μόνο σε GPA/EGPA
- Μόνο νεφρίτιδα συχνότερα σε MPA
- Ιστορικό έκθεσης σε φάρμακα (υδραλαζίνη, προπυλθειουρακίλη, μεθιμαζόλη, μινοκυκλίνη)
- Συστηματικά νοσήματα

# Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies

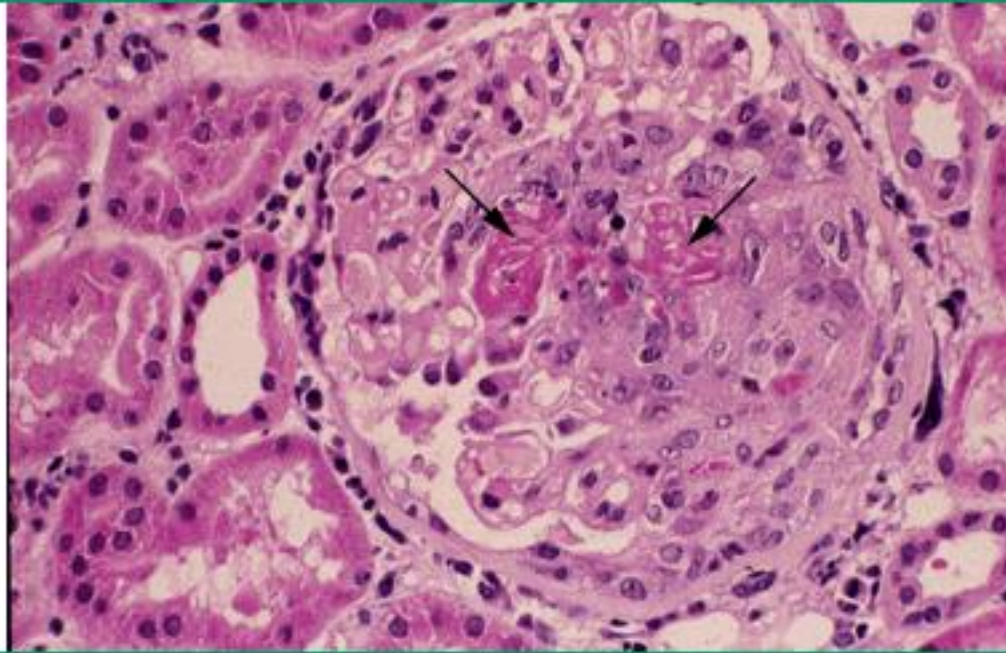


# ANCAs- Συχνότητα

	PR3(%)	MPO(%)	NEG(%)
GPA	80	15	5
MPA	20	70	10
EGPA	5	35	60

## Necrotizing glomerulonephritis

---



Light micrograph showing fresh segmental necrotizing lesions with bright red fibrin deposition (arrows). A necrotizing glomerulonephritis can be seen in a variety of inflammatory disorders including vasculitis and lupus nephritis. The latter has prominent immune complex deposition which is generally absent in vasculitis.

*Courtesy of Helmut Rennke, MD.*

# Θεραπεία I

## *13.2: Special patient populations*

13.2.1: We recommend the addition of plasmapheresis for patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr. (1C)

13.2.2: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with diffuse pulmonary hemorrhage. (2C)

13.2.3: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with overlap syndrome of ANCA vasculitis and anti-GBM GN, according to proposed criteria and regimen for anti-GBM GN (see Chapter 14). (2D)

## Θεραπεία II

- Υποστήριξη
- Κορτικοειδή
  - MP iv 1 gr x 3, μετά pred 1 mg/kg/d για 4 εβδομάδες
  - Στόχος 20 mg στους 2 μήνες, διακοπή σε 6-9 μήνες
- Κυκλοφωσφαμίδη per os 2 mg/kg/d για 3-6 μήνες ή iv 0.5-1 g/m<sup>2</sup> μηνιαία για 6 μήνες
- Rituximab iv 375 mg/m<sup>2</sup>/wk x 4
- Πλασμαφαίρεση
  - Καθημερινά μέχρι να σταματήσει η DAH, μετά παρ'ημέρα έως 7-10 συνεδρίες

# Έκβαση

- Πενταετής επιβίωση 70%- ESRD 30%
- Θεραπεία συντήρησης (Aza/Rtx) 12-24 μήνες
- Θεραπεία υποτροπής
- Παρακολούθηση ANCA
- Μεταμόσχευση νεφρού



# Πνευμονονεφρικό σύνδρομο

- RPGN+DAH μπορεί να προκληθεί στα πλαίσια είτε νοσημάτων με anti-GBM αντισώματα, είτε συστηματικών αγγειϊτιδών
- Η γρήγορη διάγνωση και η έναρξη πλασμαφαίρεσης και ανοσοκαταστολής με κορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη είναι απαραίτητες για να ελαττωθεί η θνητότητα και η νοσηρότητα

Ευχαριστώ