

ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Ελληνική Ομάδα Μελέτης
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών
Νοσημάτων Εντέρου (ΕΟΜΙΦΝΕ)



16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

<http://www.ifne2017.gr>

9-11 ΙΟΥΝΙΟΥ 2017 Ξενοδοχείο Amalia ΝΑΥΠΛΙΟ



Έφηβος ασθενής με παγκρεατίτιδα, πνευμονικούς όζους και...νόσο του Crohn

*ΙΦΝΕ Εξωεντερικές Εκδηλώσεις: διαγνωστικές/θεραπευτικές
ιδιαιτερότητες*

Χατζηνάκος Γιώργης
(Σουφλέρης Κωνσταντίνος)

Γαστρεντερολογική Κλινική
Α.Ν.Θ «Θεαγένειο»
Θεσσαλονίκη



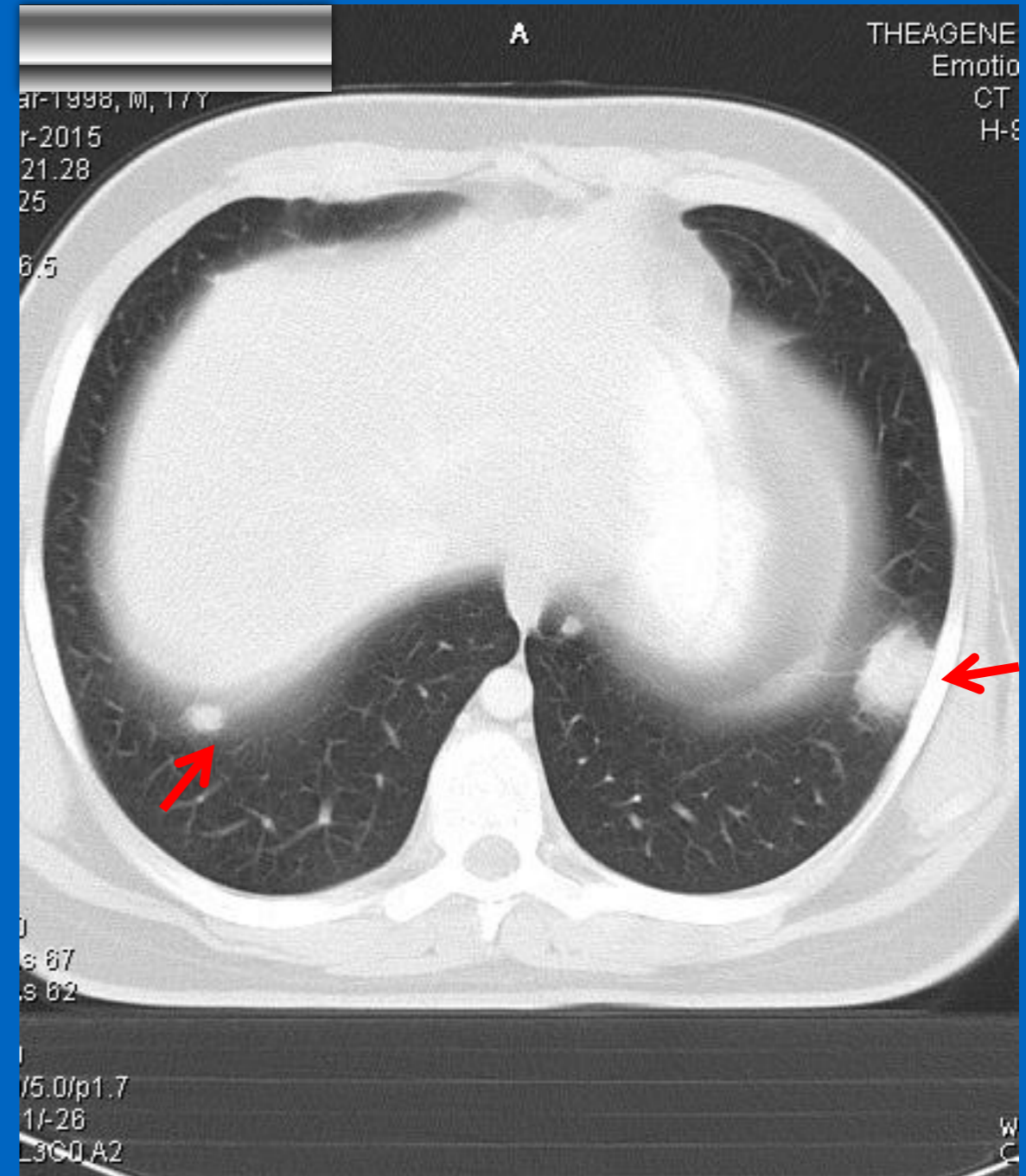
Η αρχή: Ιανουάριος 2015

- ✓ Έφηβος 17 ετών προσέρχεται στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία με οξύ κοιλιακό άλγος με αντανάκλαση στην οσφύ.
- ✓ Ζωτικά σημεία φυσιολογικά, χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα στην κλινική εξέταση (κοιλιακή ευαισθησία, BMI 31)
- ✓ Εργαστηριακός έλεγχος χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα: ↑ Αμυλάση, ↑ Τ.Κ.Ε., ↑ CRP
- ✓ Ατομικό και κληρονομικό αναμνηστικό ελεύθερο
- ✓ Δεν πίνει, δεν καπνίζει, δεν παίρνει φάρμακα



Υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία (κοιλίας!)

- ✓ Οιδηματώδης Παγκρεατίτιδα χωρίς χολολιθίαση ❖
- ✓ Πάχυνση του τοιχώματος του τελικού ειλεού και πολλαπλοί επιχώριοι μεσεντέριοι λεμφαδένες
 - ✓ → Ειλεοκολονοσκόπηση: μικρά αβαθή έλκη τελικού ειλεού βιοψία συμβατή με ΙΦΝΕ (v. Crohn) (χωρίς κοκκιώματα)
- ✓ Πολλαπλοί όζοι στις βάσεις των πνευμόνων (max 2.8 cm) ❖



Παρουσίαση Περιστατικού

Διάγνωση εξόδου

Ήπια «ιδιοπαθής» παγκρεατίτιδα

Πνευμονικοί «Όζοι»

«Τελική ειλεΐτιδα»

Οξεία παγκρεατίτιδα και ΙΦΝΕ

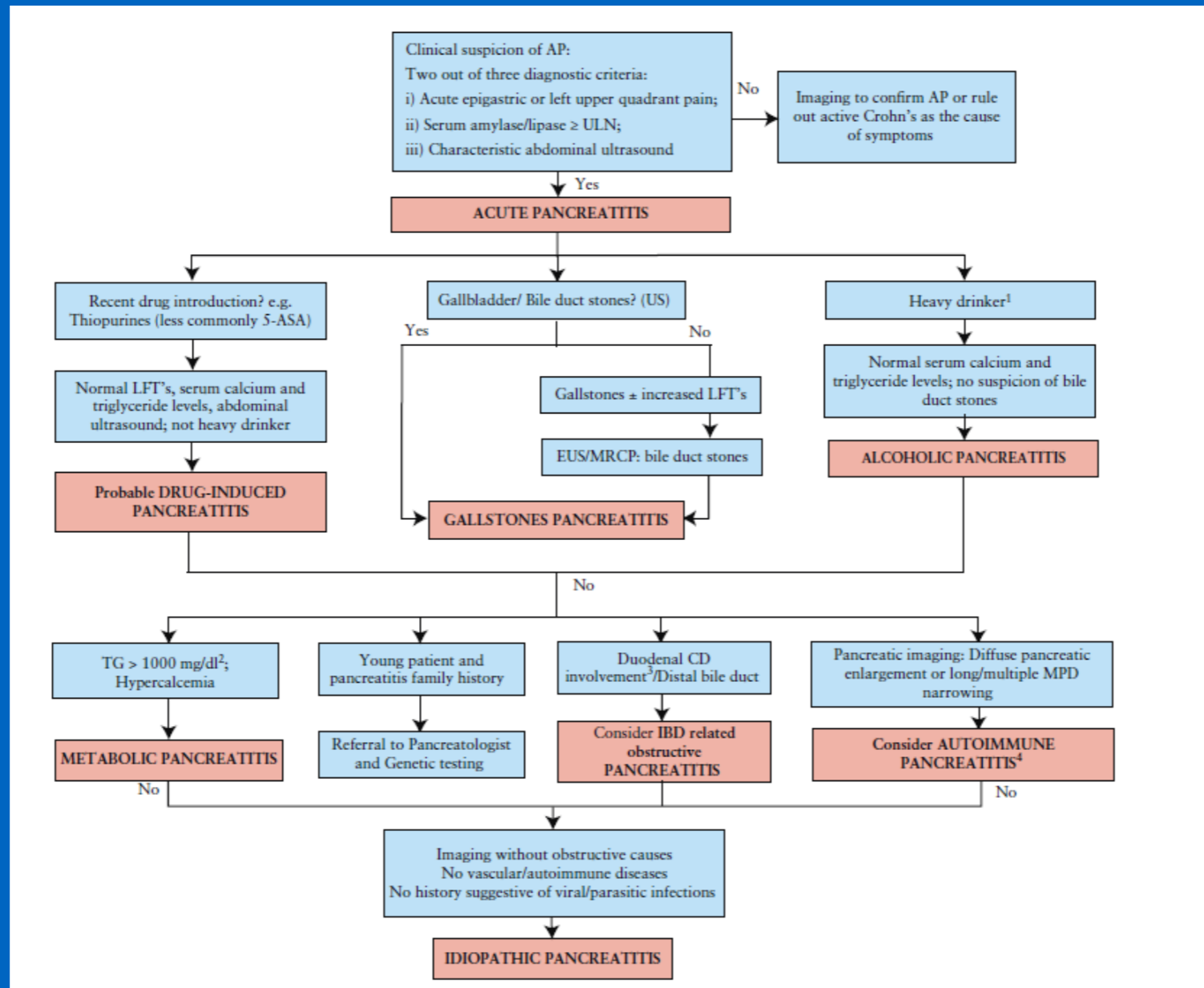
συχνότερη (Χ4)^{2,3}, ιδιοπαθής 15-33%¹, ήπια¹, μπορεί να προηγείται⁴

Επιβεβαιωμένη
Παγκρεατίτιδα

Όχι Φάρμακα

Φυσιολογικά
Ασβέστιο και
Τριγλυκερίδια

Χωρίς συγγενείς με
παγκρεατίτιδα



US/MRCP
Χωρίς χολολιθίαση

Όχι Αλκοόλ

Ενδοσκόπηση
ανώτερου πεπτικού
με βιοψίες: κ.φ.

Φυσιολογική IgG4

1. Torres et al, JCC 2016

2. Rasmussen et al, Scand J Gastroenterol 1999

3. Chen et al, J Gastroenterol Hepatol 2016

4. Triantafillidis et al, Am J Gastroenterol 2003

Πνευμονικοί όζοι σε ασθενή με ΙΦΝΕ:

Συνύπαρξη ή εξωεντερική εκδήλωση;
Διαφορική διάγνωση με μεγάλο εύρος!

ΑΙΤΙΑ

Λοιμώξεις

Βακτήρια , Φυματίωση

Μύκητες, Παράσιτα

Περιβαλλοντική Έκθεση

Φάρμακα

τοξίνες, πνευμονοκονίαση, ξένο σώμα

Κακοήθεια

Λέμφωμα

Ανοσοανεπάρκεια

CVID

Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος

Αγγειίτιδες

Wegener

Churg Strauss

Χρόνιες φλεγμονές

Σαρκοείδωση

Ιστιοκυττάρωση Langerhans

Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

ΧΡΗΣΙΜΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Εφηβική Ηλικία

Χωρίς φάρμακα

Χωρίς ανοσοκαταστολή

Χωρίς κληρονομική επιβάρυνση

Χωρίς έκθεση σε τοξικούς παράγοντες

Χωρίς κλινικές ενδείξεις λοίμωξης

Χωρίς παράγοντες κινδύνου για συγκεκριμένη λοίμωξη

Χωρίς συμπτώματα

Στοχευμένος Παρακλινικός Έλεγχος (αποκλεισμού)

Συνηθισμένος εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος: Λευκά αιμοσφαίρια, Εωσινόφιλα, Hb, PLT
- Βιοχημικός έλεγχος: Ουρικό οξύ, LDH, TSH
- Δείκτες φλεγμονής (ESR, CRP)

κ.φ.
κ.φ.
ήπια αυξημένες τιμές με διακυμάνσεις

Έλεγχος για λοιμώδεις παράγοντες

Καλλιέργειες

- κοπράνων (Yersinia, Salmonella, Shigella, παρασιτολογική), C Diff
- πτυέλων (βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, μύκητες, χρώση για οξεο-άντοχα, Z-N)

αρνητικές
αρνητικές

Ορολογικές δοκιμασίες

- Quantiferon, EBV, HSV, CMV, Toxoplasma, HBV, HCV, HIV
- PPD (Mantoux)
- βιβλιάριο εμβολιασμών

αρνητικά-ανοσία, (EBV IgG+)
αρνητική
(ανοσία)

Ανοσολογικός έλεγχος

- Ανοσοσφαιρίνες ορού
- Συμπλήρωμα
- p-ANCA, c-ANCA
- ANA, Ds DNA
- RF

(IgG 1145 mg/dl, IgM 59 mg/dl, IgA 281 mg/dl, IgG4 31.4 mg/dl)
(C3 1.52 g/L, C4 0.317 g/L)
αρνητικά
αρνητικά
9.5 iu/ml (<15)

Έλεγχος φαγοκυτταρικής λειτουργίας

- DRH123

αρνητική: MFI index 78 (70-92)

Έλεγχος για σαρκοείδωση

- Μετατρεπτικό ένζυμο ορού

62 iu/l A(52)

Έλεγχος για κυστική ίνωση

- Cl

αρνητική: 31 meq/l

Έλεγχος για καρκίνο!

- CEA, CA 19-9, AFP, bHCG

κ.φ.

ΙΦΝΕ και Πνευμονική Νόσος

- Σπάνια εξωεντερική εκδήλωση αν αποκλειστούν λοιμώξεις και φάρμακα^{1,2}
- Παθολογικές πνευμονικές δοκιμασίες (διάμεσης πνευμονοπάθειας) 20-55%^{3,4}
- Πρώτη περιγραφή πνευμονοπάθειας σε ΙΦΝΕ 1976⁵
- Πρώτη περιγραφή πνευμονικού όζου σε ΙΦΝΕ 2000⁶
- 3 περιστατικά (επικουρικής) χρήσης anti-TNF στη θεραπεία ΙΦΝΕ πνευμονικών όζων⁷
- Ανοσιακό σύστημα βλεννογόνων με ομοιότητες σε αναπνευστικό και πεπτικό^{4,8}
- Αυξημένο πρόσφατο ενδιαφέρον για ΙΦΝΕ πνευμονικές εκδηλώσεις
(*Pubmed Search: "IBD AND Pulmonary": 91/298 βιβλιογραφικές αναφορές μετά το 2015!*)

από ECCO Extraintestinal Manifestations Consensus, JCC 2016

Table 4. Respiratory manifestations associated with IBD—sites and patterns of involvement.

Anatomical site	Pathology	Symptoms/investigations
Larynx, glottis, trachea	Inflammation and stenosis	Stridor, hoarseness, cough Bronchoscopy ± biopsy
Bronchi	Chronic bronchitis [non-specific, granulomatous] Bronchiectasis	Cough, sputum production Bronchoscopy ± biopsy High resolution CT scan
Bronchioles	Granulomatous bronchiolitis Diffuse pan-bronchiolitis	Dyspnoea, cough, bronchorrhoea, wheezing Bronchoscopy ± biopsy High resolution CT scan
Parenchymal tissues	Usual interstitial pneumonia Organising pneumonia Lymphocytic interstitial pneumonia Desquamative interstitial pneumonia Eosinophilic interstitial pneumonia Granulomatous interstitial lung disease	Dyspnoea, fever, acute respiratory failure, chest pain High resolution CT scan Lung biopsy

1. Harbord et al, JCC 2016

2. Storch et al, Inflamm Bowel Dis 2003

3. Herrlinger et al, Am J Gastroenterol 2002

4. Tzanakis et al, Respir Med 1998

5. Kraft et al, Arch Intern Med 1976

6. Faller et al, Respiration 2000

7. Hayek et al, Resp Med Case Rep 2015

8. Keely et al, Mucosal Immunol 2012

Απαραίτητη η ιστολογική διάγνωση: CT-κατευθυνόμενη βιοψία περιφερικού πνευμονικού όζου

Αριθμός Πρωτοκόλλου: 2442/15
Υλικό: ΙΣΤΟΤΕΜΑΧΙΑ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΟΖΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
Κλινικές Πληροφορίες: Περιφερικός όζος πνεύμονα. Πιθανή νεοεξεργασία πνεύμονα

ΕΚΘΕΣΗ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Παρελήφθησαν δύο κυλινδρικά ιστοτεμάχια, μήκους 2 και 1,6 εκ, λευκόφαιης χροιάς, καθώς και πέντε λευκωπά ιστοτεμάχια, μεγαλύτερας διαμέτρου 0,3 εκ.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Πρόκειται για τεμαχίδια πνευμονικού παρεγχύματος, τα οποία εμφανίζουν διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους δομής, λόγω παρουσίας πολυάριθμων κοκκιωματώδων σχηματισμών. Αυτοί αποτελούνται από λεμφοκύτταρα, ιστοκύτταρα (CD 68+), αλλά και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans, εμφανίζουν δε εκτεταμένη κεντρική νέκρωση. Με τον ανοσοϊστοχημικό δείκτη Ck 8/18 αναδεικνύονται φυσιολογικές δομές του πνευμονικού παρεγχύματος (κυψελίδες), ενώ με το CD 34 μικρού διαμετρήματος αγγειακά στελέχη. Ο έλεγχος για παρουσία μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, τόσο ανοσοϊστοχημικά, όσο και με την ιστοχημική χρώση Z-N απέβη αρνητικός. Στο υλικό περιλαμβάνονται μικρά τεμαχίδια αποτελούμενα από σκελετικές μυϊκές ίνες.

Συμπέρασμα:

- ευρήματα συμβατά με αλλοιώσεις χρόνιας νεκρωτικής κοκκιωματώδους φλεγμονής
 - συνιστάται συσχέτιση με ιστορικό και κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς
- Όχι φυματίωση, Όχι σαρκοείδωση, Όχι Wegener, **ΝΑΙ ΙΦΝΕ**
Θεραπεία;

Πίσω στο περιστατικό...

06/2015:

Πρεδνιζολόνη

08/2015:

Πλήρης ανταπόκριση απεικονιστική (CT/MRI) και εργαστηριακή (ESR)

09/2015:

AZA (50-100 mg)

10/2015:

Νέα παγκρεατίτιδα, διακοπή AZA

10/2015:

Νέα παγκρεατίτιδα (χωρίς AZA!)

06/2016:

Πανελλήνιες Εξετάσεις!!!

09/2016:

Αίμα από το ορθό → ειλεοκολονοσκόπηση: στένωση, έλκη

10/2016:

Έναρξη IFX 5mg/Kg B.Σ./8weeks+AZA 50

12/2016:

οριστική διακοπή AZA λόγω γαστρικής δυσανεξίας (AMS κ.φ.)

04/2016:

Χωρίς βιολογική και ενδοσκοπική ανταπόκριση

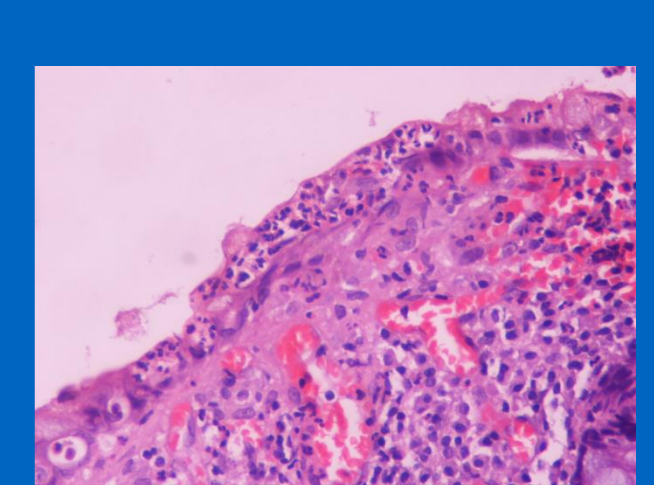
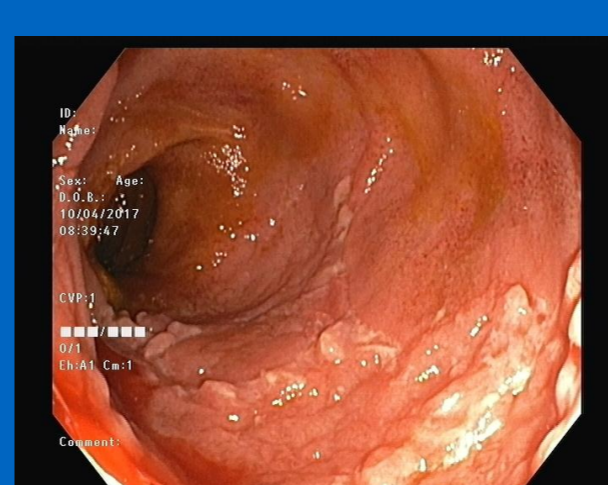
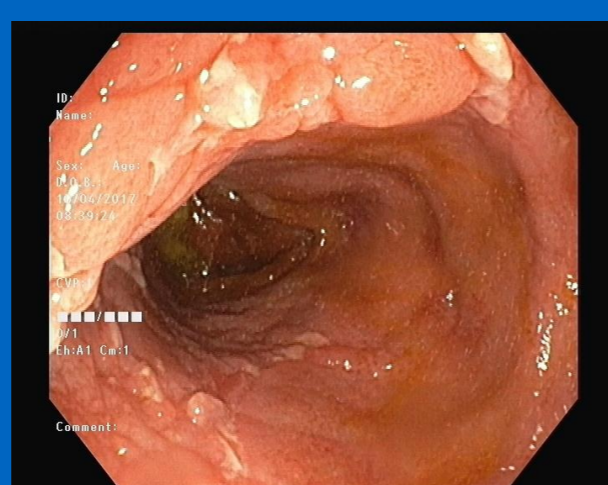
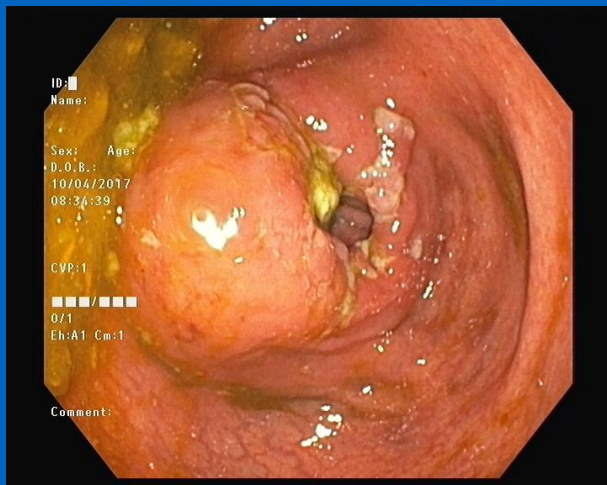
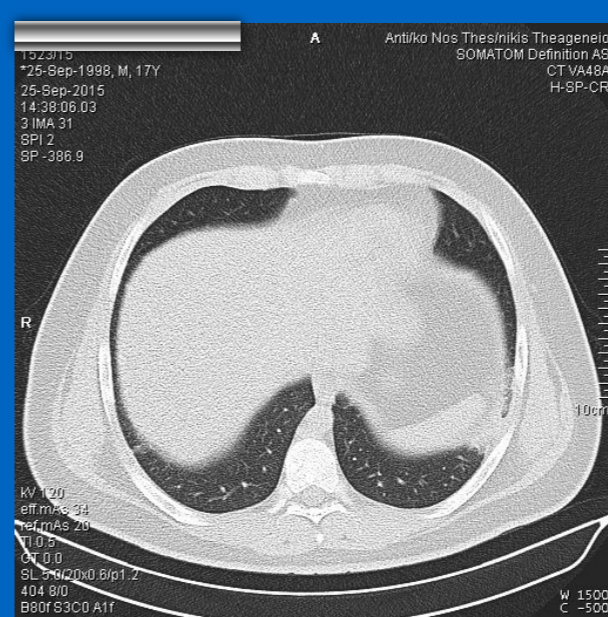
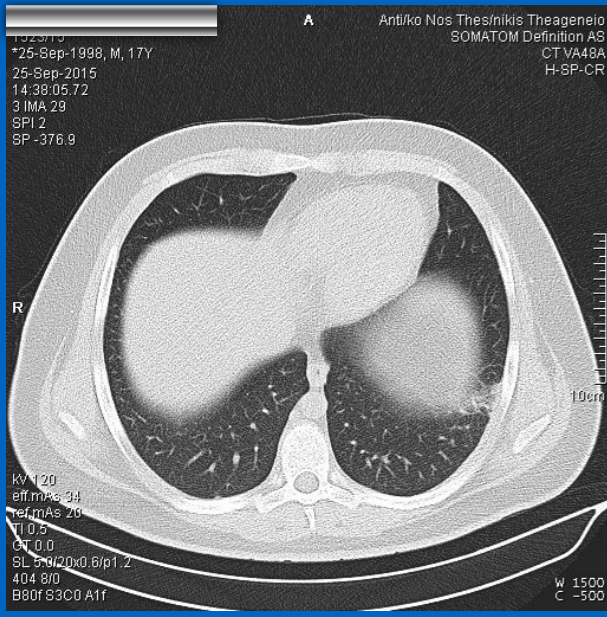
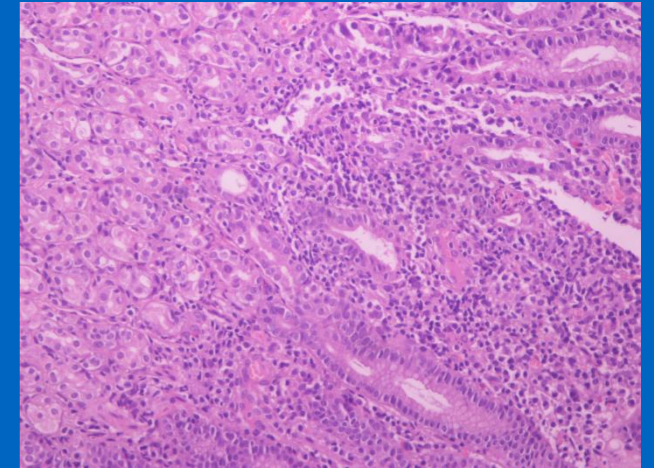
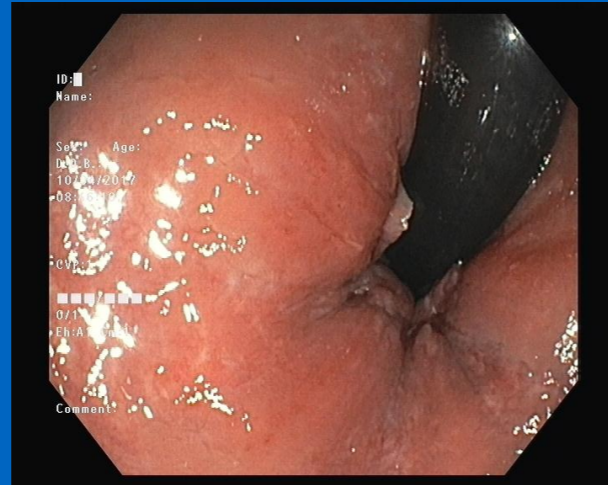
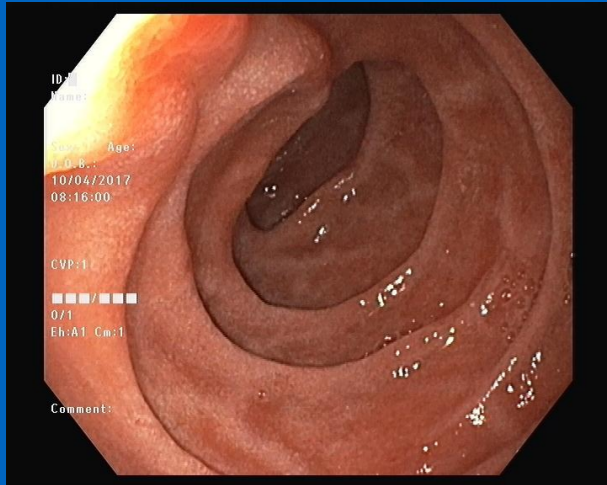
05/2016:

Μέτρηση IFX trough levels (↓↓) και αντισωμάτων (↑↑)

Σήμερα:

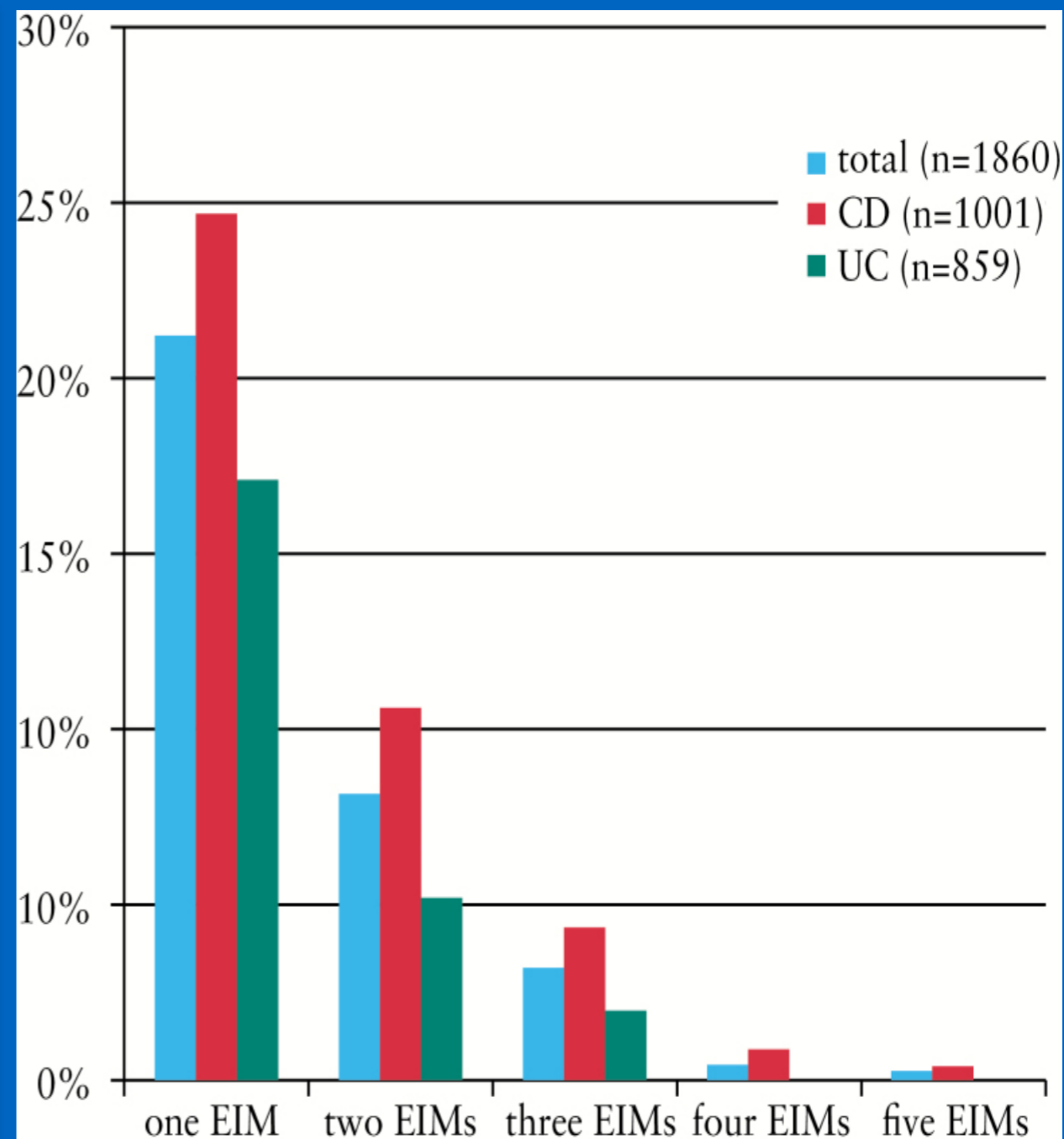
Αλλαγή θεραπείας: ADA (+MTX;)

(Calpro 809): ΙΦΝΕ: εξωεντερική συχνά, εντερική πάντα...



Συμπεράσματα-Συζήτηση

- ✓ Πολλοί (το 1/3) ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις και συχνά (στο 1/3) προηγούνται χρονικά
- ✓ Σχετίζονται με επιδείνωση της συμπεριφοράς της νόσου του Crohn
- ✓ Η εξωεντερική εκδήλωση πριν εκδηλωθούν συμπτώματα από το πεπτικό αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στους anti-TNF (θεραπευτικό παράθυρο;)
- ✓ Οι σπανιότερες παρουσιάζουν δυσκολίες στην αναγνώριση-διάγνωση και θεραπεία
- ✓ Η εντερική νόσος στο προσκήνιο αργά ή γρήγορα
- ✓ Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας, συνεργασία με άλλες ειδικότητες και επιθετική θεραπευτική προσέγγιση



Θα μπορούσε/έπρεπε να γίνει κάτι διαφορετικό;



Ευχαριστίες σε:

1. Ξυνού Αικατερίνη, Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Ακτινολογικό Εργαστήριο, Α.Ν.Θ «Θεαγένειο»
2. Ξηρού Περσεφόνη, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Α.Ν.Θ «Θεαγένειο»
3. Τσιούδα Θεοδώρα, Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Πνευμονολογική Κλινική, Α.Ν.Θ «Θεαγένειο»

Και σε πολλούς άλλους...