

Anno accademico 2005-2006 Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Corso di Clinica Medica
(Prof. Giacomo Lucivero)
Ordinario di Medicina Interna - SUN
Divisione di Medicina Interna e
Immunoallergologia dell' AOU-SUN

WWW.SUNHOPE.IT

1

Paziente di 16 anni, sesso femminile

Principali disturbi che portano al ricovero
Episodi ricorrenti di febbricola persistente
Artralgie migranti
Piastrinopenia asintomatica
(documentata in esami emocromocitometrici
dei precedenti 3 anni)

WWW.SUNHOPE.IT

2

Anamnesi familiare

- Padre di 50 anni, madre di 37, entrambi in apparenti buone condizioni di salute.
- Una nonna è diabetica; un nonno è deceduto per patologia cardiaca non precisata.
- Uno zio paterno affetto da rinocongiuntivite allergica (sensibilizzazione vs. polline di Parietaria)
- Un cugino presenta rinite allergica (sensibilizzazione vs. Dermatophagoides pt.)

WWW.SUNHOPE.IT

3

Anamnesi fisiologica

- Paziente nata a termine da parto eutocico (peso alla nascita Kg. 3,7) e allattamento materno per circa 2 mesi.
- Durante lo svezzamento ha presentato per circa 2 mesi manifestazioni eritemato-eczematose, prevalentemente al volto ("crosta latte")
- Normale il successivo sviluppo psico-fisico
- Menarca all'età di quasi 11 anni; successivi cicli mestruali normali per ritmo, intensità e durata.
- Normali abitudini alimentari.

WWW.SUNHOPE.IT

4

Anamnesi patologica remota (1)

- Dal 1° anno di vita frequenti episodi di faringotonsillite con faringodinia, associati a marcati rialzi termici (fino a 40°C), preceduti da brividi scuotenti. Il medico curante rileva la presenza di "placche biancastre" sulle tonsille infiammate.
- La terapia antibiotica, ripetutamente prescritta, sia per os che per via parenterale, non sortisce effetti significativi sulla frequenza e intensità di tali episodi.

WWW.SUNHOPE.IT

5

Anamnesi patologica remota (2)

- Tonsillectomia all'età di 6 anni
- Gli episodi febbrili di faringite con faringodinia si ripetono nel tempo; per il riscontro di elevati livelli del titolo antistreptolisinico (1.220 U/ml), viene prescritta terapia con penicillina (600.000 U) per via parenterale
- La paziente riferisce miglioramento della sintomatologia negli anni successivi

WWW.SUNHOPE.IT

6

Anamnesi patologica remota (3)

- Nell'aprile-maggio del 1999, all'età di 11 anni, compare una sintomatologia caratterizzata da starnutazioni, rinorrea, prurito nasale e oculare, lacrimazione e arrossamento congiuntivale.
- Le indagini allergometriche cutanee, nel successivo ottobre, dimostrano una positività per i pollini delle graminacee (++++) e dell'ulivo (++) . Viene prescritta terapia con farmaci anti-istaminici e cromoni, con buon controllo della sintomatologia.

WWW.SUNHOPE.IT

7

Anamnesi patologica remota (4)

- Nell'ottobre del 1999, episodio febbrile con tosse produttiva e dolore toracico; viene formulata la diagnosi di "bronchite acuta" e prescritta terapia con antibiotici per os e betametasona (fl. da 1,5 mg) i.m.
- Documentata un'iposideremia (25 µg/dL), lieve anemia con MCV di 70 fl (v.n. 77-98) e MCH di 23 pg (v.n. 27-32); piastrinopenia (30.000/mmc). E' prescritta terapia marziale e acido folico

WWW.SUNHOPE.IT

8

Anamnesi patologica remota (5)

- Nel luglio del 2000, episodio di dispnea notturna, con tosse stizzosa e fischi espiratori
- Ulteriori successivi episodi di dolore toracico con dispnea ("senso di respiro corto"), controllati con farmaco β2-agonista (salbutamolo) somministrato per via inalatoria

WWW.SUNHOPE.IT

9

Anamnesi patologica prossima (a)

- Nella seconda metà del 2000, la paziente nota periodi (3-4 settimane) di persistente rialzo termico (37,4-37,5°C), in assenza di brividi, sudorazioni o altri sintomi.
- Si manifestano anche episodi (della durata di alcuni giorni) di artralgie migranti con interessamento, in maniera asimmetrica, sia delle piccole che delle grandi articolazioni, e risoluzione spontanea
- Controlli ematologici e sierologici: Piastrinopenia (90.000/mmc); assenza di anemia (MCV = 78 fl); sideremia nella norma

WWW.SUNHOPE.IT

10

Anamnesi patologica prossima (b)

- Nei due anni successivi (2001-2002) per il persistere della piastrinopenia vengono effettuate alcune indagini di laboratorio con i seguenti risultati:
 - Ricerca di markers sierologici per virus epatitici B e C e per infezione da toxoplasma = negativa
 - Ricerca di autoanticorpi anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-mucosa gastrica e anti-mitocondrio = negativa
 - Ecografia addome = fegato – ndp; milza – modicamente aumentata di volume (diametro long. = 12 cm), ad ecostruttura regolare (cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

11

Nell'agosto del 2002, per il sospetto che la piastrinopenia sia correlata ad una emopatia in evoluzione, viene effettuata una mielobiopsia: *"Cellularità abbondante; serie emopoietiche normomaturanti; megacariociti presenti; modesto aumento della quota linfoide"*

- Emocromo = G.R. - 5.7 x 10⁶/mmc; G.B. - 8.3 x 10³/mmc; Hb - 13.9 g/dL; Het - 46%; MCV - 81 µm³; MHC - 24 pg; PLT - 7.4 x 10⁴/mmc

- P.T. = 100%; PTT = 49.4 sec. (v.n. 27-39); Fibrinogeno = 421 mg/dL

(cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

12

- **Dosaggio di anticorpi anti-cardiolipina** = IgG 90 U/ml (v.n. < 13,3 U/ml); IgM = 17 U/ml (v.n. < 9,8 U/ml)
- **Elettroforesi dell' Hb - HbA2** = 2%;
- **Sideremia** = 35 mcg/dl

Nel novembre dello stesso anno per il persistere della piastrinopenia e del sospetto di emopatia viene ripetuta una **miclobiopsia** = *Cellularità nella norma, con prevalente granulopoiesi; eritropoiesi adeguata; megacariocitopoiesi ben rappresentata composta da elementi spesso piccoli; fenomeni di plasmocitosi reattiva. Non evidenza di affezione sostitutiva.*

Conclusioni = *midollo osseo con prevalenza della granulopoiesi.*

WWW.SUNHOPE.IT

(cont.)

13

Nel gennaio 2003, per il persistere di periodici episodi di febricola, di artralgie migranti e della piastrinopenia, la paziente si ricovera presso il reparto di Medicina Interna e Immunoallergologia dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria della SUN

WWW.SUNHOPE.IT

14

Esame obiettivo e principali esami di laboratorio

- Esame obiettivo negativo per reperti patologici; si apprezza il polo inferiore della milza.
- VES = 37 mm 1° ora
- PCR = 10,5 mcg/ml
- Titolo anti-streptolisinico = 143 UI/ml
- Reuma test = < 10,0 UI/ml
- Emocromo: RBG - 4.830.000/mmc; Hgb - 12,6 gr/dl; Hct - 38,4%; MCV - 79,5 fL; MCH - 26,1; PLT - 76.000/mmc; WBC - 5.400/mmc (Gran. 68,7%; Linf. 29,6%; Mono 1,7%)

WWW.SUNHOPE.IT

15

Altri esami di laboratorio

- **Elettroforesi delle sieroproteine:**
Albumina - 60,5% (4,05 gr/dl); α_1 - 3,4% (0,23 gr/dl); α_2 - 7,1% (0,48 gr/dl); β - 8,2% (0,55 gr/dl); γ - 20,8% (1,39 gr/dl)
- **PT** (tempo di protrombina) - 69,5 (% attività); INR = 1,201
- **aPTT** - 48,2 sec. (v.n. 22,0-35,0); ratio = 1,691
- **Fibrinogeno** = 263,7 mg/dl (v.n. 146-374)

WWW.SUNHOPE.IT

16

Indagini strumentali (a)

- **Rx torace** = Accentuazione del disegno polmonare senza visibili segni da riferire a lesioni focali pleuro-parenchimali in atto. Regolare il profilo diaframmatico con seni costofrenici liberi. Rapporto cardiotoracico conservato.
- **ECG** = Tracciato nei limiti della norma (ritmo sinusale; frequenza = 98 bpm; asse elettrico + 60°; posizione elettrica = intermedia. Tratto P-Q = 0,14 sec.)

WWW.SUNHOPE.IT

17

(b) Ecografia dell'addome

- **Fegato** di dimensioni normali ad ecostruttura conservata, senza evidenza di chiare immagini da riferire a lesioni a focolaio in atto. Colecisti dismorfica alitiasica. Vie biliari non dilatate. Vena porta di calibro a decorso regolari.
- **Pancreas** esplorabile normale.
- **Milza** delle dimensioni di circa 145 mm. Ad ecostruttura omogenea.
- **Reni** in sede a conservato rapporto cortico-pielico, senza evidenza di dilatazioni delle varie cavità escretrici.
- **Vescica** distesa a pareti regolari e a contenuto omogeneo.
- **Utero** antiversoflesso a normale ecostruttura e con rappresentazione endometriale compatibile con la fase del ciclo.
- **Ovaie** di dimensioni normali ad ecostruttura di tipo microfollicolare.

WWW.SUNHOPE.IT

18

La piastrinopenia

WWW.SUNHOPE.IT

19

Valutazione della trombocitopenia

Valutazione iniziale

- da diluizione (secondaria a numerose trasfusioni e infusioni di liquidi)
- da aumentata distruzione
- da sequestro (esame fisico; scintigrafia epato-splenica)

WWW.SUNHOPE.IT

20

Trombocitopenie da aumentata distruzione periferica

- Sepsi (Leucocitosi)
- Coagulazione intravascolare disseminata ($PT = abn/N$; $aPTT = abn/N$; presenza di schistociti; fibrinogeno \downarrow ; D-dimeri \uparrow)
- Porpora trombotica trombocitopenica/Sindrome emolitico/uremica (anemia con presenza di schistociti; $LDH \uparrow$; urea/creatinina \uparrow ; PT e $aPTT = N$)
- Post bypass cardiaco o protesi valvolare (Anemia; schistociti; $LDH \uparrow$)
- Anticorpi antiplastrine (indotti da farmaci; porpora post trasfusionale; collagenopatie con vascolite; porpora trombocitopenica idiopatica) (*Indagini di screening normali*)

WWW.SUNHOPE.IT

21

Trombocitopenie (indagini di secondo livello)

Aspirato e/o biopsia midollare

- 1) Midollo ipocellulare (anemia aplastica)
- 2) Ridotta produzione piastrinica (mielofiosi; leucemie; carcinomi metastatici; mielofibrosi)
- 3) Midollo ipercellulare con ridotta produzione di piastrine (deficit di B12 o di folati, con megaloblasti; mielodisplasie, megacariociti abnormi)
- 4) Aumentata produzione piastrinica (megacariociti normali o aumentati = reperto indicativo di un'aumentata distruzione periferica o di sequestro delle piastrine)

WWW.SUNHOPE.IT

22

Cause di trombocitopenia da aumentata distruzione

- Malattie immunologiche
 - porpora trombocitopenica idiopatica; piastrinopenia autoimmune
 - da cause secondarie
 - LLC, linfomi
 - LES, poliarterite nodosa
 - malattie infettive (mononucleosi infettiva; CMV; HIV)
 - da farmaci
- Malattie non immunologiche
 - coagulazione intravascolare disseminata
 - emangioma cavernoso
 - porpora trombotica trombocitopenica
 - sindrome emolitica/uremica
 - sepsi; malaria; rigetto acuto di trapianto d'organo
 - emoglobinuria parossistica notturna
 - cardiopatie congenite cianogene

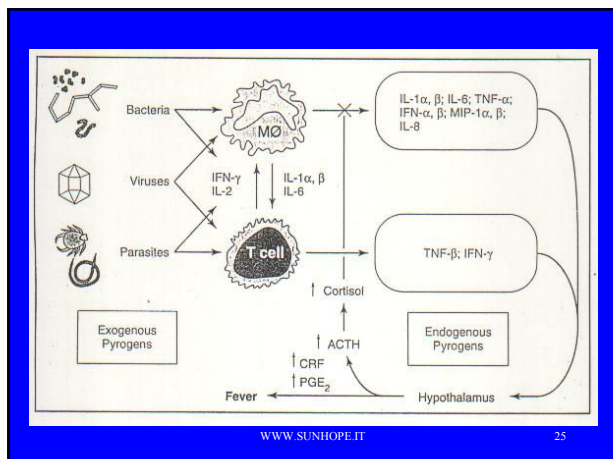
WWW.SUNHOPE.IT

23

La febbre e le artralgie migranti

WWW.SUNHOPE.IT

24



Febbre persistente di origine sconosciuta

Cause di febbre di origine sconosciuta

(A) Infezioni

- Ascessi (*epatici, sottoepatici, della cistifellea, subfrenico, splenico, periappendicolare, perirenale, pelvico o in altre sedi*)
- Granulomatose (*tubercolosi extrapolmonare o miliare, micobatteriosi atipiche, infezioni fungine*)
- Intravascolari (*endocarditi da catetere, meningococcemia, gonococcemia, Listerie, Brucelle, febbre ricorrente*)
- Virali, da rickettsie e clamidie (*mononucleosi infettiva, citomegalovirus, HIV, Virus epatitici, febbre Q, psittacosi*)
- Parassitarie (*amebiasi extraintestinale, malaria, toxoplasmosi*)

WWW.SUNHOPE.IT 26

Cause di febbre di origine sconosciuta

(B) Malattie infiammatorie non-infettive

- Malattie del connettivo e vascoliti (*febbre reumatica, LES, artrite reumatoide – m. di Still-, vascoliti – tutte*)
- Granulomatose (*sarcoidosi, epatite granulomatosa, morbo di Crohn*)
- Danni tissutali (*embolia polmonare, anemia falciforme, anemia emolitica*)

WWW.SUNHOPE.IT

27

Cause di febbre di origine sconosciuta

(C) Neoplasie

- Leucemie/Linfomi (*linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, leucemie acute, sindromi mielodisplastiche*)
- Carcinomi (*rene, pancreas, fegato, tratto gastrointestinale, polmone, soprattutto quando metastatizzati*)
- Mixomi atriali
- Tumori del sistema nervoso centrale

WWW.SUNHOPE.IT

28

Cause di febbre di origine sconosciuta

(D) Febbre da farmaci

- Sulfamidici, penicilline, tiouracile, barbiturici, chinidina, lassativi (soprattutto la fenolftaleina)

(E) Malattie fittizie

- Iniezioni di sostanze tossiche, manipolazione o scambio di termometri

(F) Altre cause

- Febbre familiare mediterranea, malattia di Fabry, neutropenia ciclica

WWW.SUNHOPE.IT

29

Le artralgie migranti

WWW.SUNHOPE.IT

30

L'artrite reumatoide: Criteri diagnostici

- Rigidità mattutina per almeno un'ora
- Artrite di tre o più distretti articolari
- Artrite delle articolazioni delle mani
- Artrite simmetrica
- Noduli reumatoidi
- Fattore reumatoide sierico
- Alterazioni radiografiche

WWW.SUNHOPE.IT

31

Altre indagini di laboratorio

- Sideremia = 47 µg/dl (v.n. 59-158)
- Transferrinemia = 237 mg/dl (v.n. 200-400)
- Ferritinemia = 84,5 ng/ml (v.n. 10-300)
- Dosaggio IgG = 2.040 mg/dl; IgA = 230 mg/dl; IgM = 192 mg/dl.
- Dosaggio C3c = 79 mg/dl (v.n. 90-180); C4 = 11 mg/dl (v.n. 10-40)

WWW.SUNHOPE.IT

32

Indagini allergologiche

- Dosaggio IgE sieriche totali = 270 U.I./ ml
- Dosaggio IgE sieriche specifiche per
 - Parietaria = neg.
 - Dermatophagoides pt. = neg.
 - Composite = neg.
 - Olivo = positivo (classe 2 RAST)
 - Graminacee = positivo (classe 4 RAST)

WWW.SUNHOPE.IT

33

Esami colturali e indagini sierologiche

- ESAME COLTURALE DI TAMPONE FARINGEO = *Isolata una popolazione batterica di Streptococchi alfa-emolitici (normale popolazione residente)*
- URINOCOLTURA = *Urinocoltura sterile (carica batterica 0 CFU/ml)*
- SIERODIAGNOSI DI WASSERMANN (per antigene treponemico e lipoideo) = *negativa per entrambi gli antigeni*
- SIERODIAGNOSI per salmonellosi e brucellosi = *negative*

WWW.SUNHOPE.IT

34

Elemento da considerare: allungamento di aPTT

Studio della coagulazione

- Dosaggio anti-trombina III: 82,5% (v.n. 80-120)
- D-dimer test (dosaggio di un derivato specifico della fibrina cross-legata) = 0,93 mcg/ml (v.n. < 0,50)
- FDP (prodotti di degradazione del fibrinogeno) = < 5 mcg/ml (v.n. < 5 mcg/ml < 5 mcg/ml)
- Proteina C = 96,2% (v.n. 70 - 140)
- Proteina S = 77% (v.n. 60 - 140)

WWW.SUNHOPE.IT

35

Studio dell'aggregazione piastrinica

- Indotta da ADP (1,25 µM) = 24,1% (v.n. 35 ± 5%)
- Indotta da collagene (10 µg/ml) = 78,6% (v.n. 50-70)

Ricerca di inibitore tipo lupus anticoagulant

- *Test al caolino*: Plasma del paziente = 399 sec. (v.n. 45,0 - 100); Rapporto = 2,95 (v.n. < 1,25)
Miscela plasma paziente + pool di plasmici normali = 399 sec. (45,0 - 100); Rapporto = 2,95 (v.n. < 1,25)
- *Test dRVVT (dilute Russell's Viper Venom Time)*: Plasma del paziente: 399 sec. (v.n. 16,1 - 36,8); Rapporto 12,16 (v.n. < 1,25)
Miscela plasma paziente + pool di plasmici normali = 70,6 sec. (16,1 - 36,8); Rapporto = 2,15 (v.n. < 1,25)
- *Test di conferma dRVVT*: Plasma del paziente = 52,4 sec. (v.n. 32,0 - 46,4); Rapporto = 1,69 (v.n. < 1,25)

WWW.SUNHOPE.IT

36

Gli autoanticorpi hanno un ruolo nella patogenesi della malattia presentata dalla paziente ?

Ricerca anticorpi anti-cardiolipina

- IgG anti-cardiolipina = > 120 U/ml (< 10 neg. - > 18 pos.)
- IgM anti-cardiolipina = 8 U/ml (< 8 neg. - > 14 pos.)

Ricerca di altri autoanticorpi sierici

- Anticorpi anti-nucleo (ANA) = presenti con titolo > 1:1280 e pattern omogeneo)
- Anticorpi anti ds-DNA = 226 UI/ml (< 50 neg. - > 60 pos.)
- Anticorpi anti-mitocondrio, anti-muscolo liscio, anti-cellule parietali di stomaco = non rilevabili
- Anti-ENA (SSA, SSB, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1) = 2 UE/ml (< 20 unità enzimatiche = neg.; 21-39 UE = debolmente positivo; 40-80 UE = moderatamente positivo; > 80 positivo)

WWW.SUNHOPE.IT

37

Ricerca di autoanticorpi anti-cellule ematiche

- Test di Coombs diretto = positivo
- Test di Coombs indiretto = positivo
- Ricerca di anticorpi anti-piastrine = positivo

WWW.SUNHOPE.IT

38

Quale diagnosi è possibile formulare ?

- Fra le malattie autoimmuni sistemiche quale può comprendere il complesso di sintomi e dati di laboratorio presentati dalla giovane paziente in esame ?

WWW.SUNHOPE.IT

39

Lupus eritematoso sistemico

- Il LES è una malattia ad eziologia sconosciuta che può esordire con una eterogenea combinazione di sintomi e alterazioni di laboratorio quali *febbre*, *“rash cutaneo”*, *perdita di capelli*, *artrite*, *pleurite*, *pericardite*, *nefrite*, *anemia*, *leucopenia*, *trombocitopenia* e *alterazioni a carico del sistema nervoso centrale*.

WWW.SUNHOPE.IT

40

Lupus eritematoso sistemico

- Il decorso clinico è caratterizzato da fasi di remissione e di ricadute acute o croniche.
- Le alterazioni di laboratorio riguardano soprattutto alterazioni immunologiche, con sviluppo di un eterogeneo gruppo di autoanticorpi diretti nei confronti di numerosi antigeni nucleari e di altri antigeni cellulari.

WWW.SUNHOPE.IT

41

Caratteristiche cliniche del LES (1)

| Manifestazioni | Frequenza (%) | |
|----------------------------|---------------|---------|
| | Esordio | Decorso |
| <u>Facile stancabilità</u> | -- | 90 |
| <u>Febbre</u> | 36 | 80 |
| <u>Perdita di peso</u> | -- | 60 |
| <u>Artralgie/mialgie</u> | -- | 95 |

WWW.SUNHOPE.IT

42

Caratteristiche cliniche del LES (2)

| Manifestazioni | Frequenza (%) | |
|-------------------------------|---------------|---------|
| | Esordio | Decorso |
| <u>Artrite</u> | -- | 90 |
| <u>Cute</u> (rash a farfalla) | 40 | 50 |
| (LES discoide) | 6 | 20 |
| (fotosensibilità) | 29 | 58 |
| (ulcere mucose) | -- | 30 |
| (alopecia) | -- | 71 |
| (fenomeno di Raynaud) | 18 | 30 |
| (porpora) | -- | 15 |
| (orticaria) | -- | 9 |

WWW.SUNHOPE.IT

43

Caratteristiche cliniche del LES (3)

| Manifestazioni | Frequenza (%) | |
|--------------------------|---------------|---------|
| | Esordio | Decorso |
| <u>Renali</u> | 16 | 50 |
| Nefrosi | -- | 18 |
| <u>Gastrointestinali</u> | -- | 38 |
| <u>Polmonari</u> | 3 | 50 |
| Pleurite | -- | 45 |
| Versamenti | -- | 24 |
| Polmonite | -- | 29 |

WWW.SUNHOPE.IT

44

Caratteristiche cliniche del LES (4)

| Manifestazioni | Frequenza (%) | |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| | Esordio | Decorso |
| <u>Cardiache</u> | -- | 46 |
| Pericardite | -- | 48 |
| Soffi | -- | 23 |
| Modif. ECG | -- | 34 |
| <u>Linfadenopatie</u> | 7 | 50 |
| <u>Splenomegalia</u> | -- | 20 |
| <u>Epatomegalia</u> | -- | 25 |
| <u>Sistema nerv. centr.</u> | 12 | 75 |
| Funzionali | -- | Maggior parte |
| Psicosi | -- | 20 |
| Convulsioni | -- | 20 |
| <u>Ematologiche</u> | -- | 90 |

WWW.SUNHOPE.IT

45

Lupus eritematoso sistemico Come formulare la diagnosi ?

- In considerazione della estrema eterogeneità clinica del LES (si dovrebbe parlare di sindrome lupica, piuttosto che di malattia lupica), la diagnosi è resa più agevole e attendibile individuando in ciascun paziente la presenza di almeno 4 degli 11 criteri clinicie/o di laboratorio sviluppati quali criteri diagnostici per la malattia

WWW.SUNHOPE.IT

46

Criteri diagnostici del Lupus eritematoso sistemico

- Questa classificazione si basa su 11 criteri, utili per la identificazione di pazienti in studi clinici: per un paziente si può formulare la diagnosi di lupus eritematoso sistemico se 4 o più degli 11 criteri sono presenti, in momenti successivi o simultaneamente, durante il periodo di osservazione.

WWW.SUNHOPE.IT

47

1. Rash o eritema fisso del volto

- Eritema fisso, piano o rilevato, sulle eminenze zigomatiche, con tendenza a risparmiare le pliche naso-labiali (eritema a farfalla)

WWW.SUNHOPE.IT

48

2. Rash discoide

- Placche eritematose rilevate con desquamazione cheratosica aderente che blocca i follicoli; nelle lesioni più vecchie può verificarsi una cicatrizzazione con atrofia cutanea.

WWW.SUNHOPE.IT

49

3. Fotosensibilità

- Rash cutaneo determinato da una insolita reazione alla luce del sole, riferito dal paziente oppure osservato direttamente dal medico

WWW.SUNHOPE.IT

50

4. Ulcere orali

- Comparsa di ulcerazioni a carico del cavo orale o del nasofaringe, di solito non dolorose, osservate dal medico

WWW.SUNHOPE.IT

51

5. Artriti

- Artriti non erosive che coinvolgono due o più articolazioni periferiche, caratterizzate da dolorabilità, edema, o versamento articolare

WWW.SUNHOPE.IT

52

6. Sierositi

- a) Pleurite, con convincenti dati anamnestici di dolore pleuritico, sfregamenti pleurici ascoltati da un medico o segni di versamento pleurico oppure
- b) Pericardite, documentata da ECG, sfregamento pericardico o versamento pericardico

WWW.SUNHOPE.IT

53

Manifestazioni polmonari nel LES

- Manifestazioni pleuro-polmonari primitive
 - Pleurite (40-60 %)
 - Polmonite interstiziale cronica-fibrosi polmonare (5 %)
 - Polmonite lupica (4 %)
 - Emorragia alveolare (1 %)
 - Iperensione polmonare (1 %)
- Complicazioni da interessamento di altri organi (es. uremia, scompenso cardiaco congestizio, etc)
- Complicazioni infettive (per condizioni di immunodeficienza da malattia o iatrogena)

WWW.SUNHOPE.IT

54

La pleurite nel LES

- Frequenza: 40-60 %
- Sintomi: dolore in sede costodiaframmatica, dispnea, tosse, febbre
- Segni: sfregamenti pleurici
- Quadro radiologico: versamento modesto
- Quadro istologico (polmonare): infiltrazione di linfociti, cellule mononucleate e plasmacellule; fibrosi
- Trattamento: prednisone 20-40 mg/die, FANS, antimalarici
- Prognosi: eccellente

WWW.SUNHOPE.IT

55

Polmonite lupica acuta

- Frequenza: 4 %
- Sintomi: tosse e dispnea ad esordio acuto, febbre, emottisi
- Segni: rantoli alle basi
- Quadro radiologico: infiltrati bilaterali alle basi o diffusi
- Alterazioni di laboratorio: positività ANA, anti-dsDNA, anti-ENA; ↓ C3 e/o C4; ↓ pO₂; ↓ n° GB
- Quadro istologico polmonare: edema, emorragie, membrane ialine, infiltrazione interstiziale di cellule mononucleate
- Trattamento: prednisone 60-100 mg/die o a boli e.v., altri immunosoppressori, O₂
- Prognosi: severa (mortalità 50 %; insufficienza respiratoria restrittiva 50%)

WWW.SUNHOPE.IT

56

Polmonite interstiziale cronica con fibrosi nel LES

- Frequenza: 5 %
- Sintomi: tosse cronica, dispnea da sforzo, dolore in sede costodiaframmatica
- Segni: crepitii alle basi
- Quadro radiologico: fibrosi basale, elevazione del diaframma
- Altre alterazioni di laboratorio: ↓ CV e KCO; alveolite/fibrosi alla TAC HR
- Quadro istologico: infiltrati linfocitari, iperplasia linfoide, fibrosi interstiziale, iperplasia dei pneumociti di tipo II
- Trattamento: prednisone 40-60 mg/die, immunosoppressori
- Prognosi: severa (mortalità 25 %; insufficienza respiratoria restrittiva 60%)

WWW.SUNHOPE.IT

57

7. Alterazioni renali

- a) Proteinuria persistente maggiore di 0,5 gr/die oppure
- b) Cilindri cellulari, eritrocitari, di emoglobina, granulari o tubulari

WWW.SUNHOPE.IT

58

8. Alterazioni neurologiche

- Convulsioni, in assenza di farmaci in grado di determinare danni neurologici o di note alterazioni metaboliche quali uremia, chetoacidosi, o squilibri elettrolitici
- Psicosi, in assenza di terapie farmacologiche potenzialmente responsabili o di note alterazioni metaboliche quali uremia, chetoacidosi o squilibri elettrolitici

WWW.SUNHOPE.IT

59

9. Alterazioni ematologiche

- Anemia emolitica, con reticolocitosi
- Leucopenia (< 4.000/mmc in due o più controlli)
- Linfopenia (< 1.500/mmc in due o più occasioni)
- Trombocitopenia (< 100.000/mmc in assenza di farmaci potenzialmente responsabili di trombocitopenia)

WWW.SUNHOPE.IT

60

10. Alterazioni immunologiche

- Positività per lo sviluppo del fenomeno LE oppure
- Positività, con titolo elevato, di anticorpi anti-ds-DNA oppure
- Positività per anticorpi anti-Sm (antigene nucleare) oppure
- Falsa sieropositività per test per la sifilide (positiva per almeno 6 mesi e confermata mediante test di immobilizzazione del *Treponema pallidum* o test di assorbimento di anticorpi anti-treponemici in immunofluorescenza)

WWW.SUNHOPE.IT

61

11. Anticorpi anti-nucleo

- Positività a titolo elevato di anticorpi anti-nucleo, mediante tecniche di immunofluorescenza o tests equivalenti, in assenza di farmaci noti per la capacità di indurre una sindrome lupica “farmaco-indotta”

WWW.SUNHOPE.IT

62

ANTICORPI ANTI-NUCLEO PATTERN DI POSITIVITA' E MALATTIE

| COLORAZIONE | Antigeni nucleari | Malattie associate |
|--|--|--|
| OMOGENEA - Aumentata colorazione periferica - Alto titolo - Basso titolo | ds-DNA Deossinucleoproteine Deossinucleoproteine | LES LES Artrite reumatoide |
| PUNTEGGIATA - Grossolana - A fine punteggiatura - A fine punteggiatura/positività nucleare | Sm, nRNP SS-A, SS-B Scl-70 | LES, Connettivite mista S. Sjogren, LES Sclerodermia |
| NUCLEOLARE | 4-6 s RNA | Sclerodermia, LES, S.Sjogren |
| CENTROMERICA | Centromero | Sindrome CREST |

WWW.SUNHOPE.IT

63

Positivita' per anticorpi anti-ENA (antigeni nucleari estraibili) e malattie autoimmuni

| MALATTIA | Anti-Sm | Anti-RNP | Anti-SSA | Anti-SSB |
|-----------------------------|---------|----------|----------|----------|
| Lupus eritematoso sistemico | 30-40 | 35-45 | 30-40 | 10-14 |
| Connettivite mista | ---- | 95-100 | ---- | ---- |
| Sindrome di Sjogren | ---- | 0-5 | 60-70 | 50-60 |
| Artrite reumatoide | 10 | 10 | ---- | ---- |
| Dermato-polimiosite | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Normale | ---- | ---- | ---- | ---- |

WWW.SUNHOPE.IT

64

Farmaci in grado di indurre caratteristiche cliniche simil-lupiche

- Correlati alla dose somministrata: *Idralazina, procainamide, alfa-metildopa, isoniazide, clorpromazina, clortalidone, fenitoina, mefenitoina, trimetadione, primidone, carbamazepina, fenilacetilurea*
- Attivi con meccanismi idiosincrasici: *Acido aminosalicilico, D-penicillamina, griseofulvina, penicillina, ampicillina, streptomina, sulfonamidi, tetraciclina, metiltiouracile, propiltiouracile, fenilbutazone, tolazamide, metiserghide, reserpina, chinidina*

WWW.SUNHOPE.IT

65

Lupus eritematoso sistemico Revisione dei criteri di classificazione

- Il criterio “positività per le cellule LE” è stato eliminato.
- La voce “test falsamente positivo per la sifilide” è stato esteso con la “ricerca positiva per anticorpi anti-fosfolipidi”, comprendendo anche gli anticorpi IgG o IgM anticardiolipina e il fattore lupus coagulante.

WWW.SUNHOPE.IT

66

Positività per gli anticorpi anti-fosfolipidi nel LES

- Gli anticorpi anti-fosfolipidi devono essere presenti, in ripetuti controlli, per più di 8 settimane, al fine di distinguere pazienti con una produzione transitoria di anticorpi. La positività di questi autoanticorpi, di per sé, non permette di distinguere i pazienti con LES da quelli con una sindrome primitiva da anticorpi anti-fosfolipidi.

WWW.SUNHOPE.IT

67

Ulteriori manifestazioni neurologiche o psichiatriche inquadrabili nel LES (a)

- Sistema nervoso autonomo: *Meningite asettica, cerebrovascolopatia, sindrome demielinizzante, cefalea (compresa l'emicrania e l'ipertensione intracranica benigna), turbe del movimento (corea), mielopatia, convulsioni, stato confusionale acuto, alterazioni dell'ansia, disfunzioni cognitive, alterazioni dell'umore, psicosi*

WWW.SUNHOPE.IT

68

Ulteriori manifestazioni neurologiche o psichiatriche inquadrabili nel LES (b)

- Sistema nervoso periferico: *Sindrome di Guillain-Barré (poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta), alterazioni autonome, mononeuropatia singola o multipla, miastenia gravis, neuropatia craniale, patologia dei plessi nervosi o polineuropatia*

WWW.SUNHOPE.IT

69

Conclusioni diagnostiche e terapia iniziale

- Dopo 8 giorni di ricovero la paziente viene dimessa con la diagnosi di: Lupus eritematoso sistemico, con piastrinopenia autoimmune, positività per autoanticorpi anti-eritrociti e anti cardiopina
- Terapia suggerita: Prednisone = 1 mg/Kg/die
Sucralfato sospensione = 2 bust/die
Acido acetilsalicilico = 100 mg/die
Clortalidone = 25 mg/due volte/settimana
- Programmato day-hospital per completamento delle indagini diagnostiche

WWW.SUNHOPE.IT

70

Day-hospital del febbraio 2003

- VES = 15 mm 1° hr
- Emocromo = Hgb – 14,6%; WBC – 6.400/mmc; Plt – 87.000/mmc
- Elettroforesi sieroproteine = gammaglobuline – 18,1%
- IgG – 1735 mg/dl; IgA – 230 mg/dl; IgM – 99 mg/dl
- Dosaggio C3c – 217 mg/dl (v.n. 80-180)
- Immunocomplessi circolanti – 2 µg/dl (v.n. < 20)
- Linfocitogramma: CD3+ 71%; CD4+ 28%; CD8+ 38%; CD19+ 18%; CD16+CD56+ 10%; CD3+DR+ 11%

WWW.SUNHOPE.IT

71

Funzione renale ed ecocardiogramma

- Esame standard delle urine = nulla di patologico
- Urea = 16,05 mg/dl; Creatinina 0,78 mg/dl
- Scintigrafia renale sequenziale con ^{99m}Tc-MAG3 = immagini renali in sede, regolari per morfologia e dimensioni, con renogrammi normali. Conclusioni: funzione renale normale.
- Ecocardiogramma: camere cardiache di dimensioni normali e buona funzione contrattile. Valvole di morfologia normale. Assenza di reperti patologici al doppler. Diagnosi ecocardiografica di cuore sano.

WWW.SUNHOPE.IT

72

Day hospital del marzo 2003

- Aggiornamento clinico: dopo l'effettuazione della terapia consigliata non è stata più riscontrata febbre; assenti episodi di artralgia.
- P.A. = 125/85 mmHg; ECG = nella norma con frequenza di 80 bpm
- Emocromo = Hgb - 14,2 gr/dl; Hct - 45,3%; WBC - 14.100/mmc (formula indifferente); PLT - 191.000
- Test di Coombs diretto = positivo (con antisiero anti-IgG e anti-C3d)
- Test di Coombs indiretto = negativo

WWW.SUNHOPE.IT

73

Controllo della funzione renale

- Esame standard delle urine = nella norma (nel sedimento si osservano solo numerosi cristalli di ossalato di calcio)
- Urea = 45,8 mg/dl ; creatinina = 0,87 mg/dl
- Proteinuria delle 24 ore = 112 mg/die (v.n. 28-141 mg/24 ore)

WWW.SUNHOPE.IT

74

Follow-up del caso clinico

- Nei mesi successivi la terapia con prednisone è stata progressivamente ridotta di dosaggio fino a 0,2 mg/Kg di peso corporeo.
- Dopo alcune settimane la paziente ha ripresentato artralgie con tumefazione, localizzate alle articolazioni dei polsi.
- L'aumento posologico a 0,4 mg/Kg ha comportato la completa regressione della sintomatologia.

WWW.SUNHOPE.IT

75

Follow-up del LES

- Nei pazienti in cui è stata formulata la diagnosi di LES, è opportuno controllare sistematicamente la presenza di sintomi sistemici e la comparsa e sviluppo di sintomi o segni fisici riferibili ad *apparato muscolo-scheletrico, cute*, oppure indicative di un *interessamento vascolitico o coinvolgimento polmonare, cardiovascolare, renale, ematologico o neuro-psichiatrico*.
- Nella donna in epoca fertile ha notevole importanza un attento monitoraggio delle funzioni riproduttive e della gravidanza, soprattutto in pazienti con positività per anticorpi anti-cardiolipina o anti-fosfolipidi.

WWW.SUNHOPE.IT

76

LES: prognosi

- In studi retrospettivi la sopravvivenza complessiva a 10 anni è stata del 75-85% e quella a 5 anni superiore al 90%. In due studi (europeo e canadese) la sopravvivenza a 5 anni è stata, rispettivamente del 95 e 93%.
- In Malesia, Cina e India, tuttavia la sopravvivenza a 10 anni è stata rispettivamente del 70, 60 e 50 %.
- In Senegal, in una coorte di 30 pazienti, la sopravvivenza a 1 anno è stata del 76%.

WWW.SUNHOPE.IT

77

LES: cause di morte

- La mortalità precoce è abitualmente dovuta all'attività di malattia, mentre l'aterosclerosi è la causa principale della mortalità tardiva.
- Cause di morte: eventi cardiovascolari acuti (infarto del miocardio) 8 volte più frequenti in pazienti che in soggetti di pari età; infezioni (in tutte le fasi della malattia lupica); trombosi cerebrale (spesso in associazione ad anticorpi anti-fosfolipidi).
- Fattori di rischio sono la presenza di danno renale (ma non di nefrite attiva), trombocitopenia, malattia attiva all'esordio e interessamento polmonare.

WWW.SUNHOPE.IT

78

LES: opzioni terapeutiche

- Steroidi
- Ciclofosfamide / Ciclofosfamide + steroidi
- Metotrexate
- Clorochina
- Ciclosporina
- Micofenolato mofetile (precursore dell'acido micofenolico, inibitore reversibile della inosin-monofosfato-deidrogenasi)
- Anticorpi monoclonali anti-CD20
- Trapianto autologo di cellule staminali , dopo chemioterapia immunoablativa (terapia ancora sperimentali in casi gravissimi e refrattari ad altri approcci di terapia)

WWW.SUNHOPE.IT

79

EIIA IgG

| Test | Nome Test | Concentrazione |
|------|-------------|----------------|
| 70 | EIIA RNP70 | 0.8 U/ml |
| ce | EIIA CENP | 0.6 U/ml |
| dn | EIIA dsDNA | 39.2 IU/ml |
| la | EIIa La | 0.3 U/ml |
| rn | EIIa U1RNP | 1.2 U/ml |
| ro | EIIA Ro | 210 U/ml |
| sc | EIIA Scl-70 | 0.07 U/ml |
| sm | EIIa Sm | 0.2 U/ml |

Valori di Riferimento:

| Negativo | Dubbio | Positivo | Test |
|----------|--------|----------|----------------------------------|
| < 10 | 10-15 | > 15 | dsDNA |
| < 5 | 5-10 | > 10 | U1RNP, Sm |
| < 7 | 7-10 | > 10 | RNP70, Ro, La, CENP, Scl-70, Jo1 |

WWW.SUNHOPE.IT

80

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi. Criteri diagnostici

La sindrome si caratterizza per la simultanea presenza di uno o più dei criteri clinici e uno o più dei criteri di laboratorio:

WWW.SUNHOPE.IT

81

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi Criteri clinici

- Trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriose, venose o dei piccoli vasi, in qualunque tessuto od organo, confermate da esame doppler, da "imaging" o di istopatologia, ad eccezione delle trombosi venose superficiali
- Patologie della gravidanza: a) una o più morti non spiegate di feti morfologicamente normali nel primo trimestre di gravidanza; b) una o più nascite premature di neonati morfologicamente normali entro la 34^a settimana di gestazione per eclampsia o grave insufficienza placentare; c) tre o più aborti spontanei consecutivi inspiegabili prima della decima settimana di gestazione, escludendo cause cromosomiche materne o paterne

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi Criteri di laboratorio

- Anticorpi sierici anti-cardiolipina (aCL) di isotipo IgG e/o IgM, presenti a medio o alto titolo, in due o più controlli a distanza di 6 o più settimane, determinati mediante un ELISA standardizzato per a-CL, β 2-glicoproteina I – dipendente
- Fattore Lupus Anticoagulante (LA) presente nel plasma in due o più occasioni, a distanza di due o più settimane, con esclusione di altre coagulopatie, quali quelle mediate da inibitori del fattore VIII o dall'eparina

WWW.SUNHOPE.IT

83

Altre caratteristiche della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi Caratteristiche cliniche

- *Trombocitopenia, anemia emolitica*
- *Ischemia cerebrale transitoria, mielopatia trasversa o mielite, corea, emicrania*
- *Livedo reticularis*
- *Valvulopatia cardiaca*
- *Sindrome simil-sclerodermica*

WWW.SUNHOPE.IT

84

Altre caratteristiche della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi Caratteristiche di laboratorio

- Anticorpi anti- β 2 glicoproteina I
 - Anticorpi anti-cardiolipina IgG o IgM a basso titolo
 - Anticorpi anti-cardiolipina di isotipo IgA
- N.B. Queste ulteriori caratteristiche cliniche e di laboratorio non costituiscono al momento criteri diagnostici unanimemente accettati*

WWW.SUNHOPE.IT

85

Il fenomeno di Raynaud Diagnosi

- *Abnorme o aumentata sensibilità al freddo*
- *Cambio di colore (pallore) delle dita con l'esposizione alle basse temperature*
- *Successive modificazioni di colore delle dita con sviluppo di pallore, cianosi e iperemia reattiva finale*

WWW.SUNHOPE.IT

86

Diagnosi di fenomeno di Raynaud "primitivo"

Per formulare una diagnosi di fenomeno di Raynaud "primitivo" è necessario escludere la presenza di possibili cause o fattori scatenanti quali:

- Farmaci e tossine (*chemoterapici, interferone, estrogeni, nicotina, narcotici, farmaci simpaticomimetici, ciclosporina, cocaina, polivinilcloruri, ergotamina, clonidina, etc.*)
- Fattori ambientali e traumi (*stress occupazionali ripetitivi, congelamento*)
- Neuropatia (*sindrome del tunnel carpale*)

WWW.SUNHOPE.IT

87

Il fenomeno di Raynaud

- Se sono presenti sintomi o segni fisici suggestivi di patologie sistemiche (*mialgie, artralgie, febbre, astenia, perdita di peso, rash cutanei, artrite, sindrome "sicca", sintomi di cardio- o pneumopatia*) sarà opportuno con adeguate indagini di laboratorio verificare la possibilità di specifiche diagnosi quali **Scelerodermia, LES, Connettivite mista, Dermatomiosite, Polimiosite, Sindrome di Sjogren, Connettivite indifferenziata**

WWW.SUNHOPE.IT

88

Il fenomeno di Raynaud

Se le indagini effettuate per verificare il sospetto di malattie del connettivo di interesse immunoreumatologico risultano negative, dovranno prendersi in considerazione ulteriori ipotesi diagnostiche:

- Ipotiroidismo
- Neoplasie
- Sindrome da crioagglutinine fredde
- Crioglobulinemia
- Criofibrinogenemia

WWW.SUNHOPE.IT

89

Criteri diagnostici per fenomeno di Raynaud "primitivo"

- *Episodi di vasospasmo periferico scatenati da freddo o stress emotivi*
- *Crisi simmetriche che coinvolgono entrambe le mani*
- *Assenza di necrosi o gangrena tissutale*
- *Anamnesi negativa e assenza di segni fisici indicativi di una forma secondaria*
- *Capillaroscopia negativa*
- *VES normale*
- *Negatività delle indagini sierologiche per autoimmunità (in particolare negatività per ANA)*

WWW.SUNHOPE.IT

90