

Con il patrocinio di



Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri



PNEUMOLOGIA 2016

Milano, 16 – 18 giugno 2016 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline

QUANDO NON SI TRATTA DI SOLO POLMONE:
IL POLMONE E GLI ALTRI ORGANI

POLMONE E RENE

Dott. Silvio V. Bertoli
U.O. Nefrologia e Dialisi
IRCCS Multimedica – Sesto San Giovanni (MI)



Caso Clinico G.G.

Paziente  73 anni

- **In APR:**

1. Fumatore
2. Ex imprenditore vissuto in Nicaragua fino a dicembre 2015
3. Pregressa appendicectomia
4. Epatite HCV correlata.

Caso Clinico G.G.

In data 22/1/2016

Primo Accesso in PS Osp. San Giuseppe per
piressia con escreato muco-purulento

Agli EE:

- leucocitosi
- pO₂ 62 mmHg, PCO₂ 40mmHg, PH 7,4

Rx torace: sfumato addensamento basale dx

Dimesso al domicilio

Terapia:

- Steroide
- Levofloxacina
- Aerosol terapia

Caso Clinico G.G.

23/02/2016

Ricovero in Pneumologia Osp. San Giuseppe per dispnea e polmonite basale dx

Agli EE

- GB 9420, PLT 530.000
- Creatinina 2.7 mg/dl,
- Azotemia 61 mg/dl,
- PCR 3.4 mg/dl,
- Sedimento urinario: Microematuria con acantocituria, proteinuria e cilindruria;
- Proteinuria quantitativa 2.4 g/24h;
- Ipoalbuminemia
- Elettroforesi sieroproteica nella norma

Ab Anti Chlamydia Pneumoniae IgG 64.2 U/MI (Positivo : > 25)

Ab Anti Chlamydia Pneumoniae IgM 3.0 U/MI (Negativo : < 20)

Ab Anti Mycoplasma IgG 22.3 U/MI (Dubbio : 20 – 25)

Ab Anti Mycoplasma IgM 9.8 U/MI (Negativo : < 20)

Ag Urinario Streptococcus Pneumoniae Negativo

Legionella Pneumophila Nelle Urine Negativo

73S 6M.M.1220161744

19/08/1942

Pos:-182,50 mm

SI:66

ID richiesta: 94358818

Pos. paziente: HFS

Desc. studio: TAC TORACE

Desc. serie: lung

< 3 - 66 >

Osp. San Giuseppe Milano

[26/02/2016

GE MEDICAL SYSTEMS

120KV, 6mAs

SC:500,00 mm

100% Pixel

Risoluzione originale

LF 2,50 mm

R

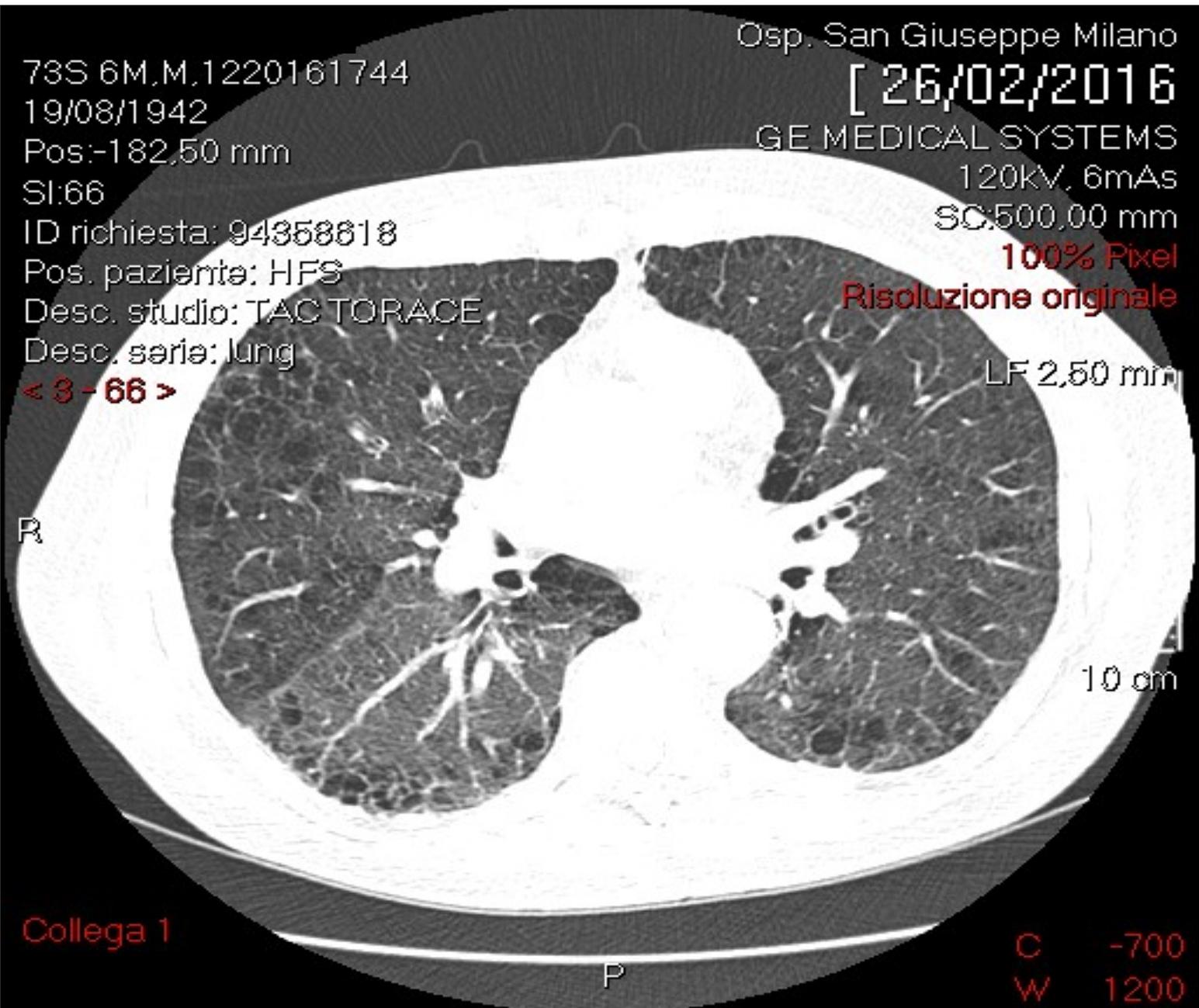
10 cm

Collega 1

P

C -700

W 1200



Veniva avviata terapia con

- Piperacillina/Tazobactam
- Aerosolterapia
- Broncodilatatori Beta2 agonisti

Nel corso del ricovero peggioramento della funzione renale:

- iperkaliemia senza acidosi metabolica
- creatinina 7.3 mg/dl
- azotemia 161 mg/dl

Caso Clinico G.G.

In data 1/3/2016

Trasferimento in Nefrologia

All'ingresso → importante sovraccarico idrico per cui veniva avviata terapia diuretica ev ad alte dosi.

- Ecografia addome → reni di dimensioni normali con parenchima conservato.
- TC Torace → presenza di enfisema misto diffuso. Non focolai polmonari



In presenza di uremia avanzata e
contrazione della diuresi

avvio di terapia sostitutiva con
EMODIALISI

Esami Ematochimici

PCR	3.4 mg/dl
Proteinuria 24 H	2.28 g/24h
C3	105 mg/dL (VN 82 - 170)
C4	35 mg/dL (VN 12 - 36)
Ig A	354 mg/dL (VN 40 – 350)
Ig G	1053 mg/dL (VN 650 - 1600)
Ig M	292 mg/dL (VN 50 – 300)
ANA	negativo
ENA	negativi
ANCA	negativi
Crioglobuline	negative



73S 6M.M.1220161744

19/08/1942

Pos:-314.50 mm

SI:38

ID richiesta: 94382805

Pos. paziente: HFS

Desc. studio: TAC TORACE

Desc. serie: ThorRoutine 5.0

< 3 - 38 >

MULTIMEDICA SSG

09/03/2016 13.41.08

SIEMENS Emotion 6

130kV, 38mAs

SC:500.08 mm

100% Pixel

Risoluzione originale

LF 5,00 mm

R

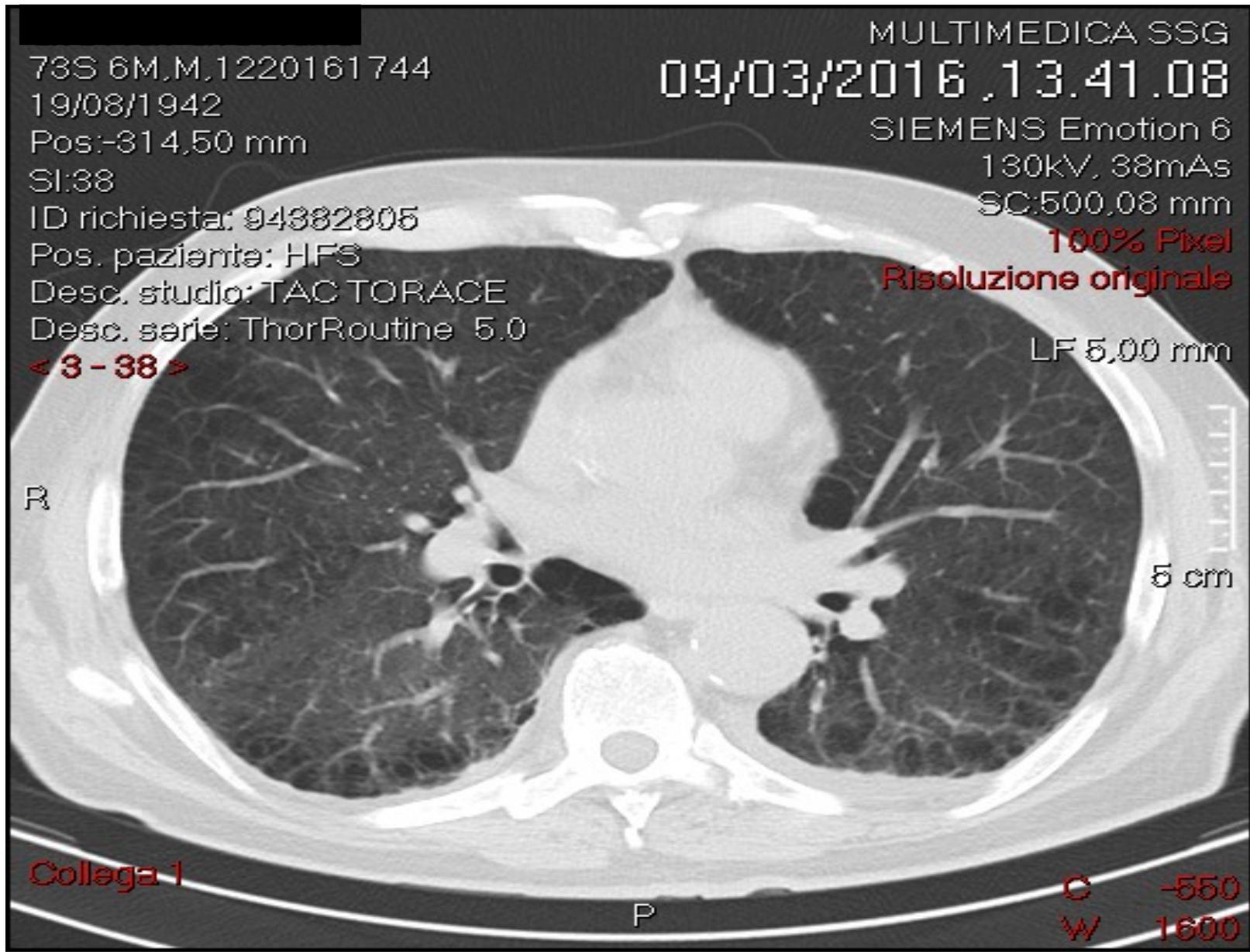
5 cm

Collega 1

P

C -550

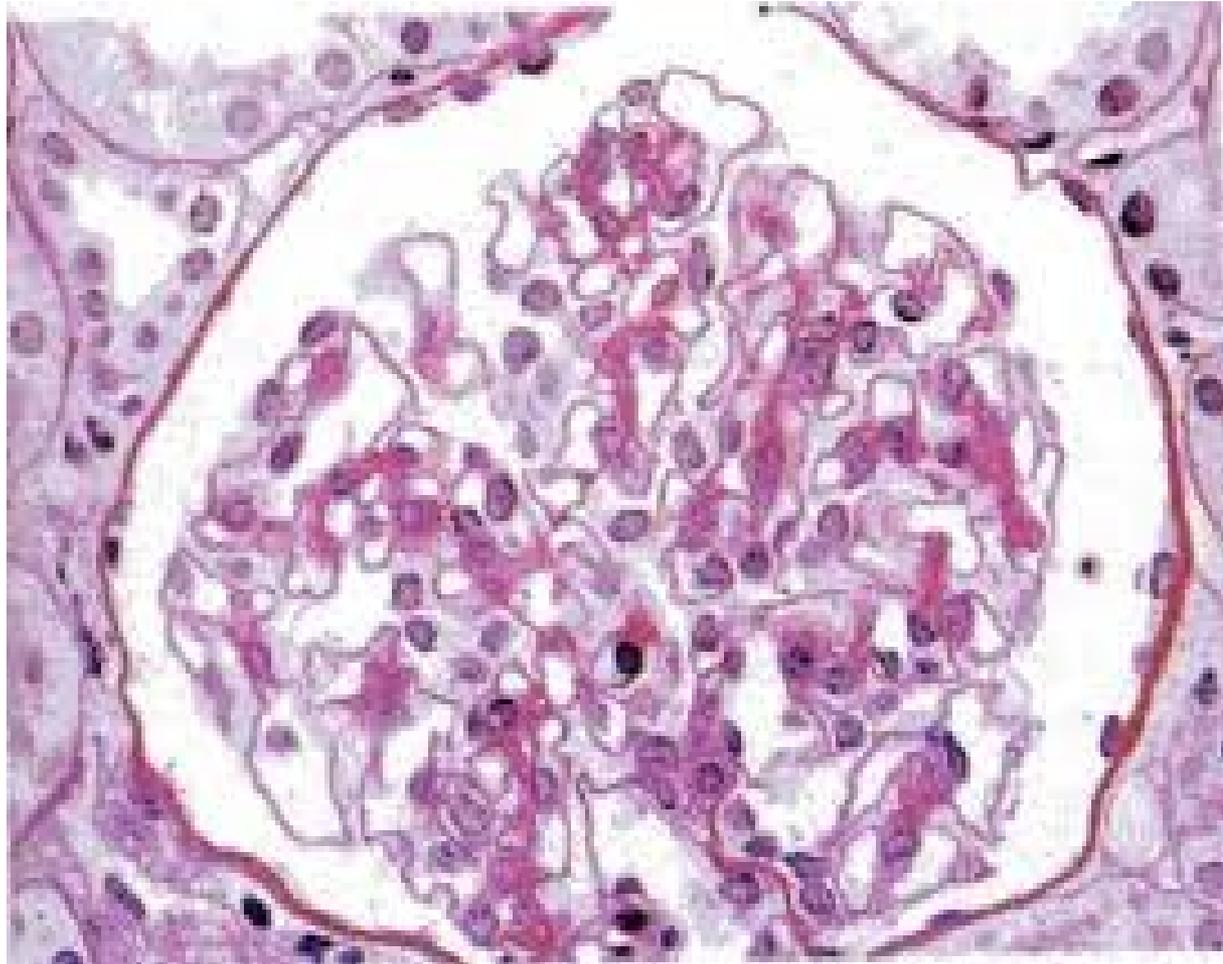
W 1600

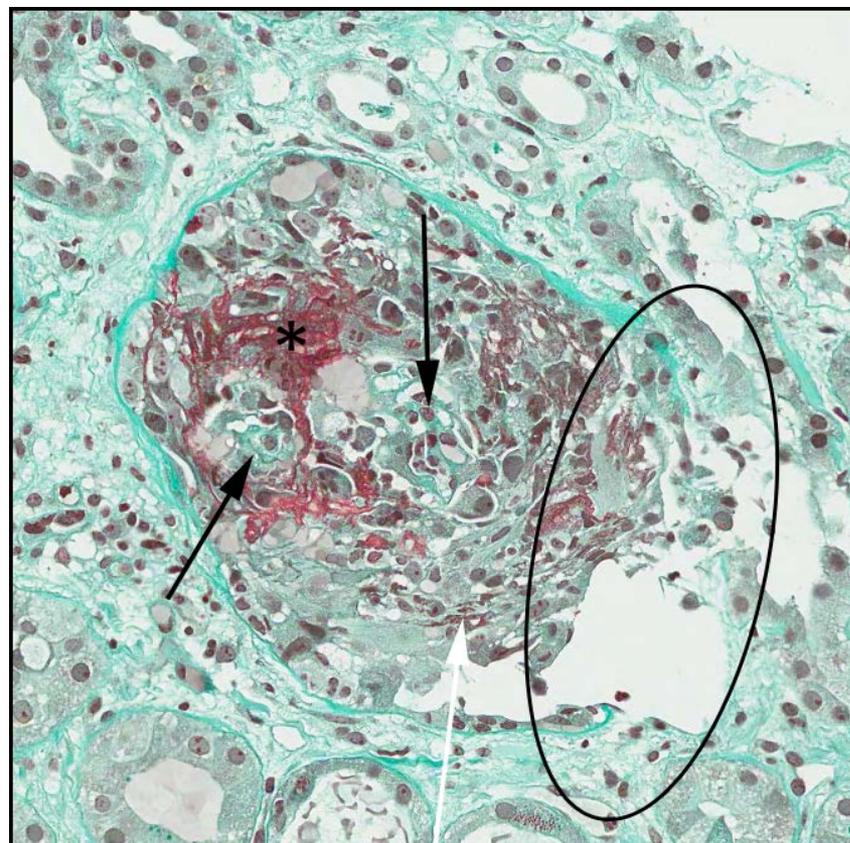
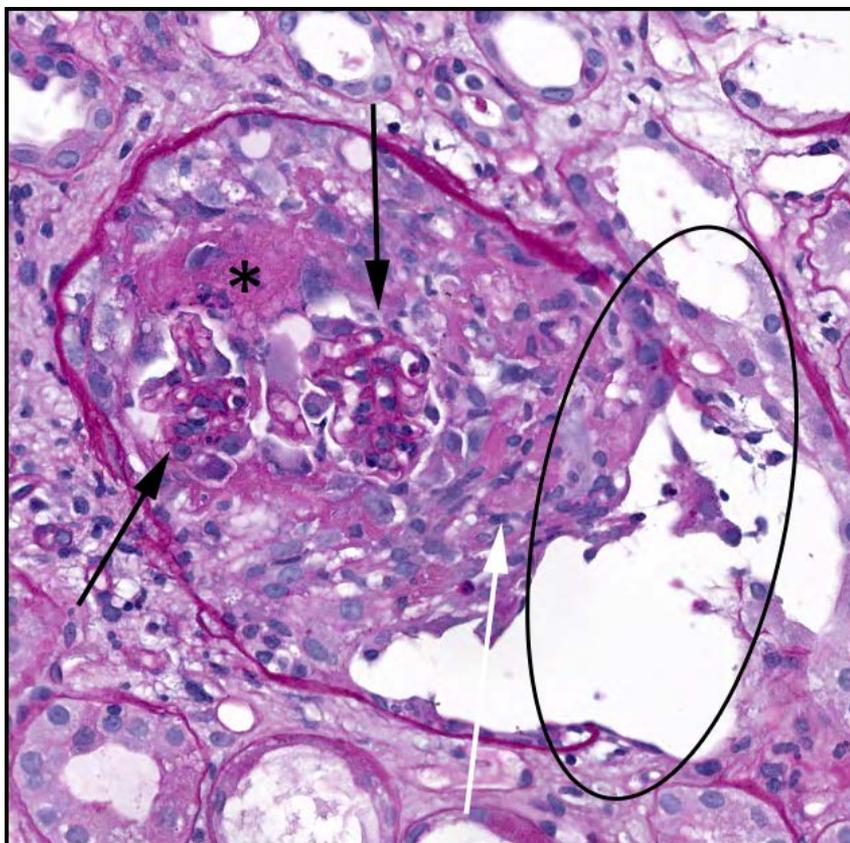


In data 7/3/2016

BIOPSIA RENALE

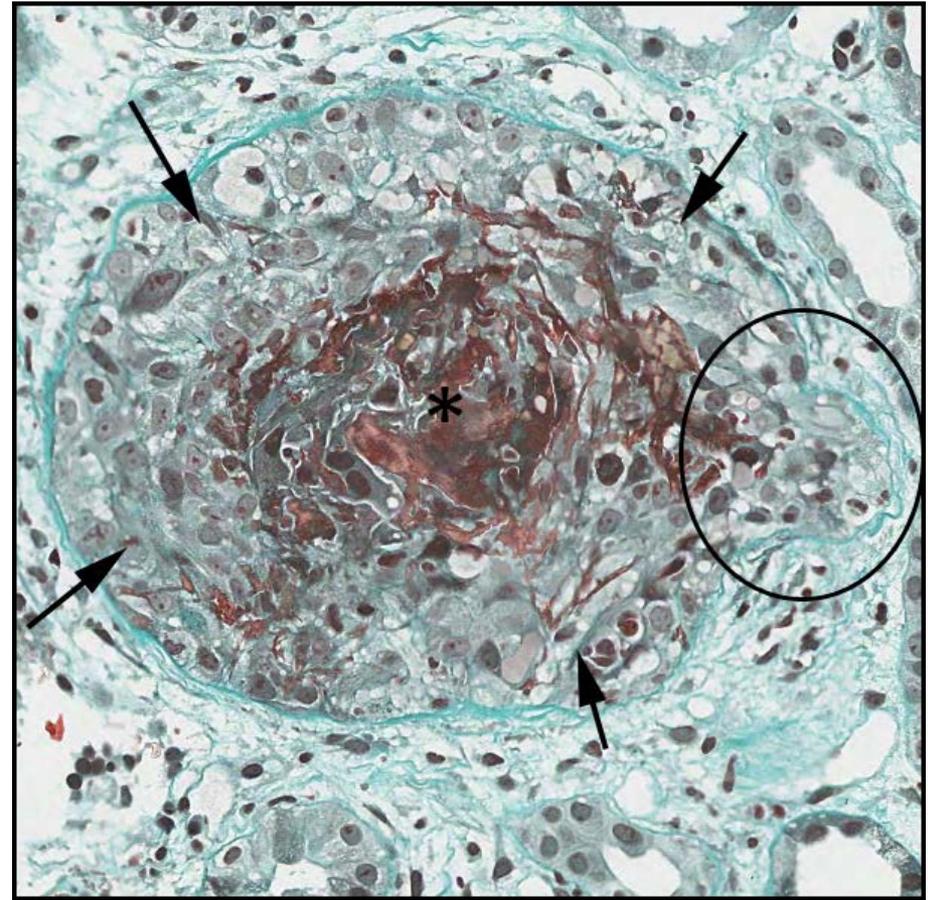
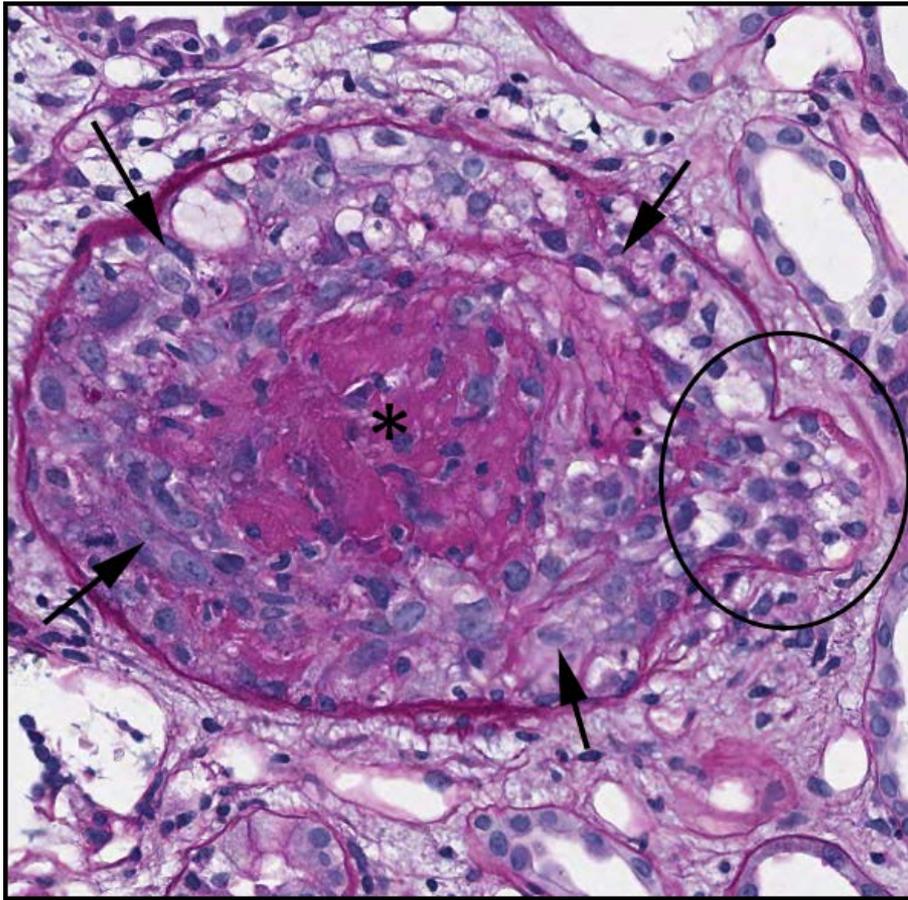
GLOMERULO NORMALE





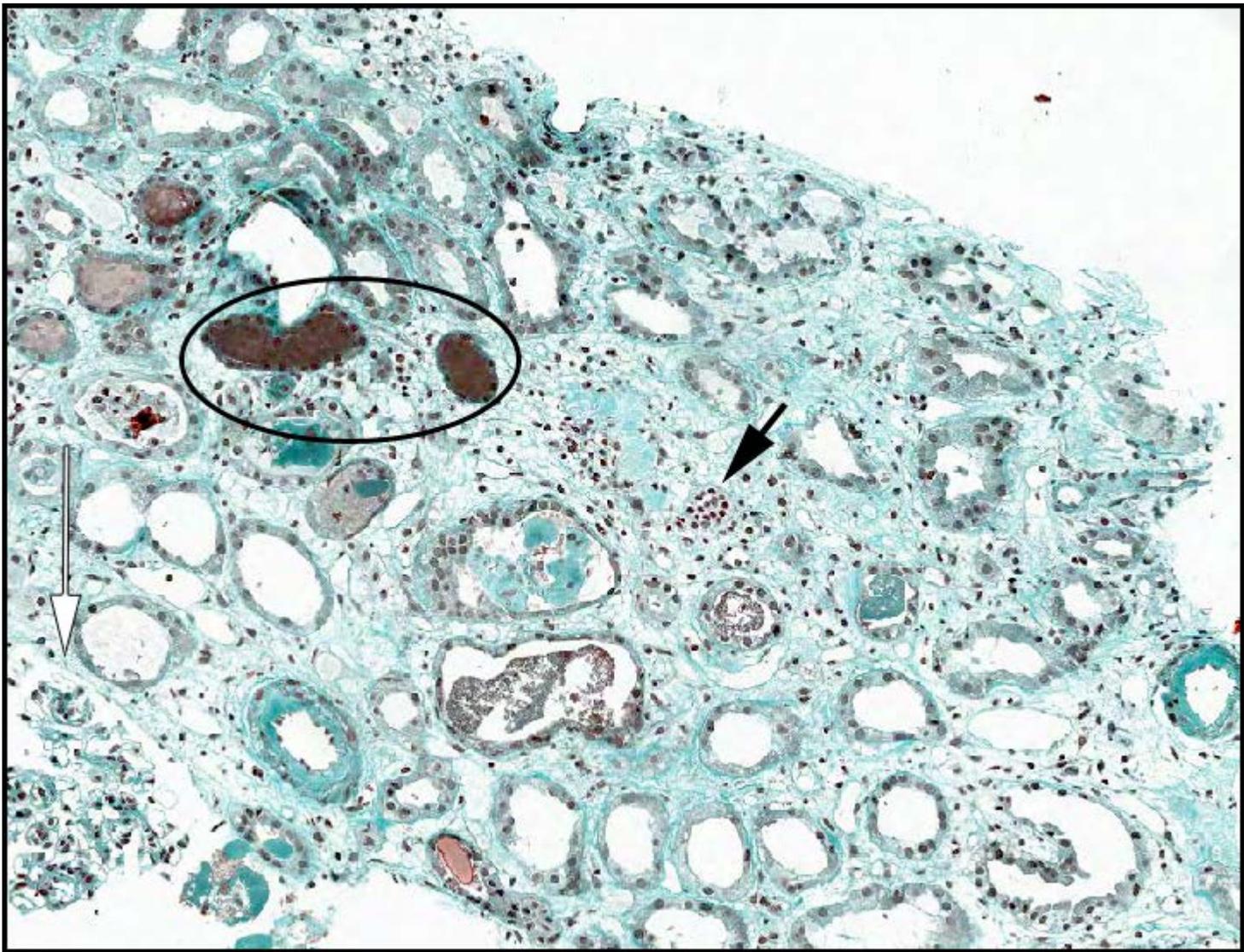
Glomerulo, Pas (sinistra) e Tricromica di Masson (destra), x20

La struttura glomerulare è alterata, il flocculo è collassato all'interno (frecche nere), costretto dalla presenza di una semiluna cellulare circonferenziale (freccia bianca). Nelle vicinanze del flocculo è evidente, inoltre, la presenza di necrosi (asterisco) e ad un polo del glomerulo vi è la rottura della capsula di Bowman (ellisse nero).



Glomerulo, Pas (sinistra) e Tricromica di Masson (destra), x20

Anche in questo caso il glomerulo è interamente occupato da una semiluna cellulare circonferenziale (frecche nere) al cui centro è presente necrosi (asterisco). E' interessante notare l'estensione della proliferazione extracapillare a livello del polo urinario, senza rottura della capsula di Bowman in questo glomerulo.

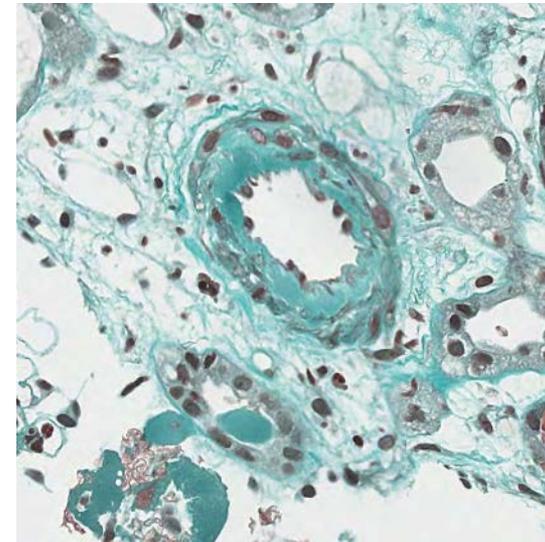
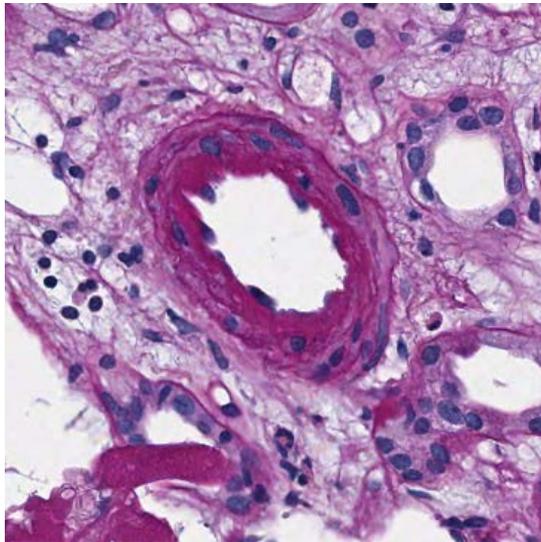
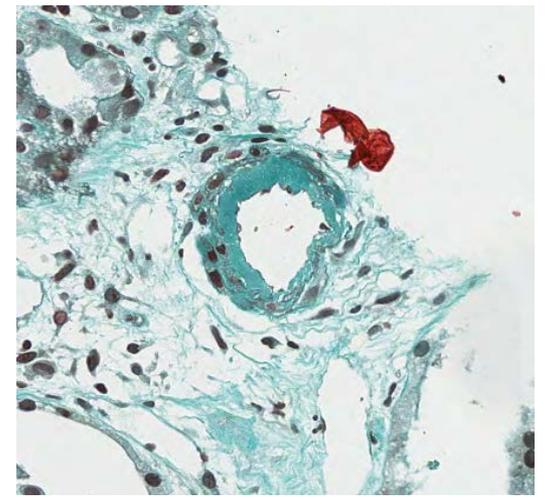
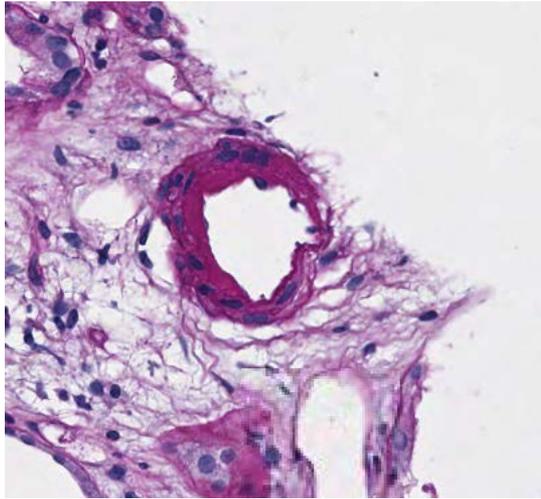


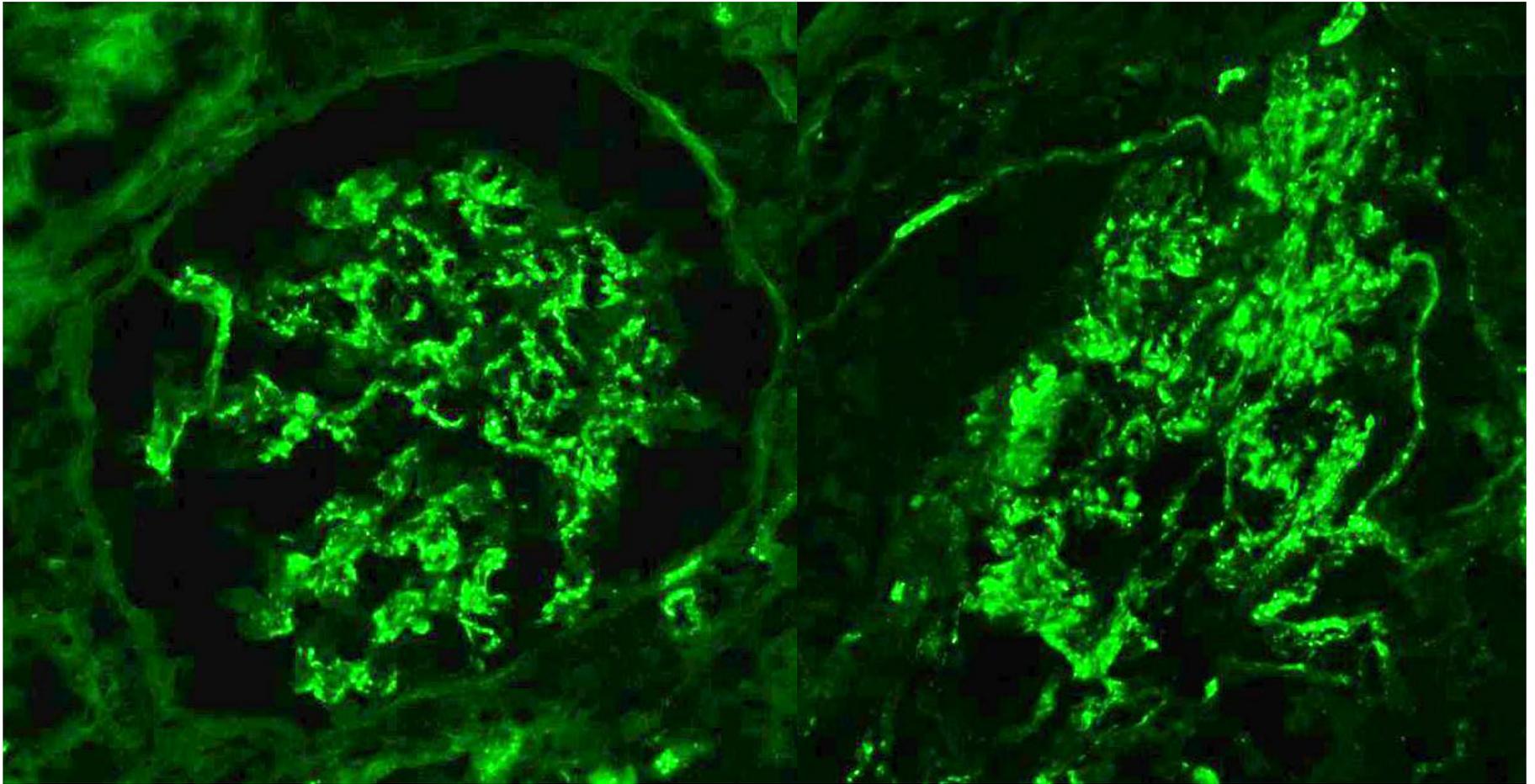
Glomerulo, Tricromica di Masson, x8

L'interstizio è interessato da moderata sclerosi intertubulare e atrofia tubulare. Si apprezzano, inoltre, cast intratubulari (ellisse nero), infiltrato interstiziale (freccia nera) e, marginalmente, un glomerulo dalla struttura apparentemente preservata (freccia bianca)

Vasi, Pas (sinistra) e Tricromica di Masson (destra), x20

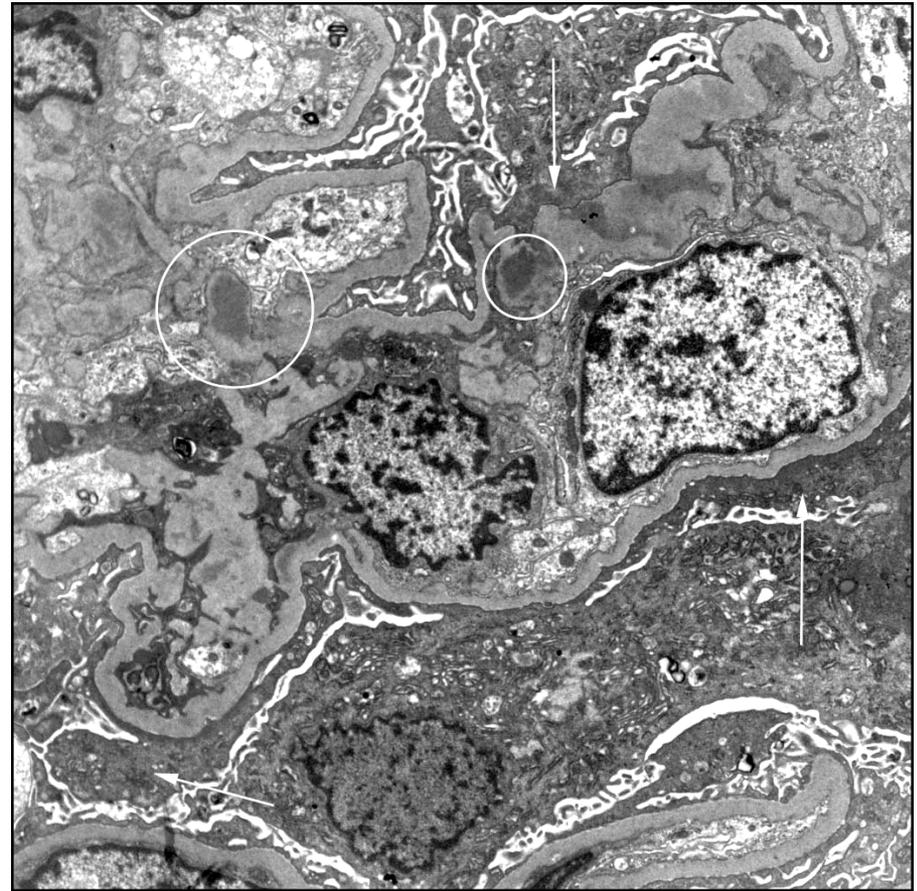
Le arteriole sono caratterizzate da una iniziale scleroialinosi di parete





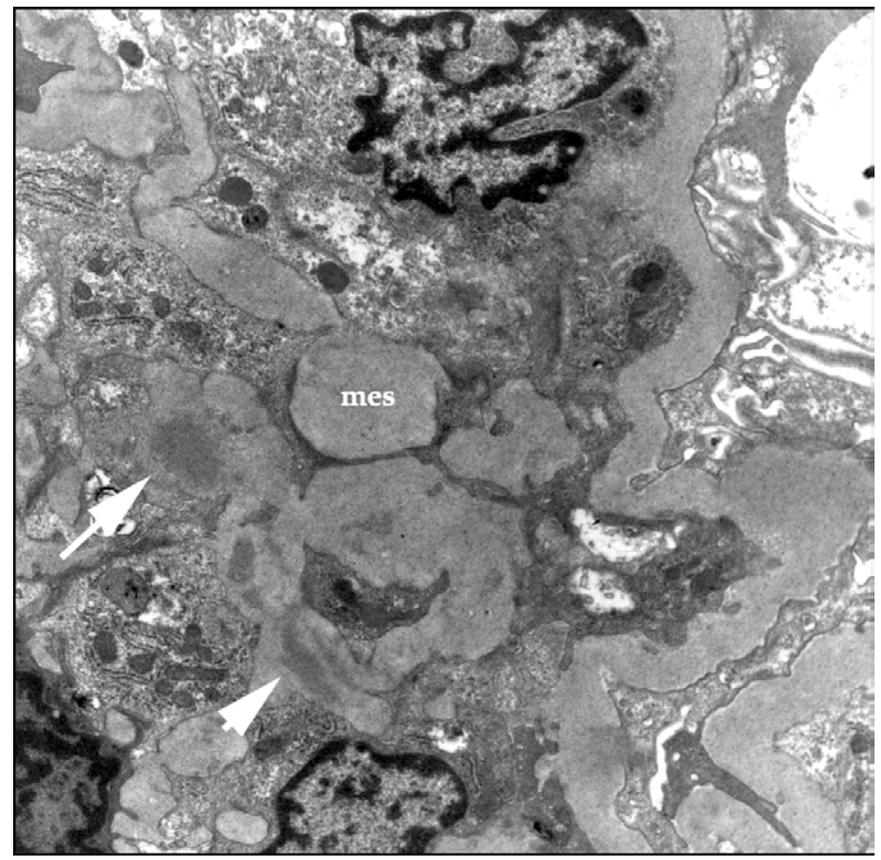
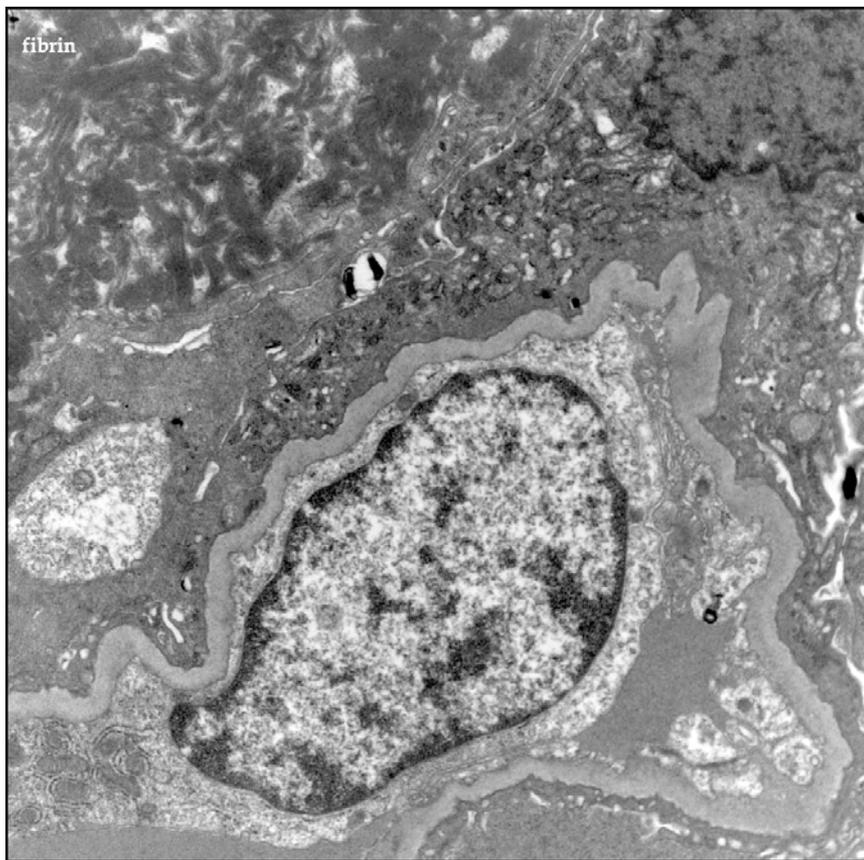
Immunofluorescenza, C3, x20

Depositi granulari, a prevalente localizzazione mesangiale, costituiti da C3 (+)



Glomerulo, Microscopia Elettronica

All'ultrastruttura si può apprezzare la presenza di depositi non strutturati, elettrondensi, a localizzazione subepiteliale con anche penetrazione nel contesto della membrana basale glomerulare (ellisse bianco), pur senza immagini classiche di humps. Vi è, inoltre, massivo e grossolano effacement dei pedicelli podocitari (frecce bianche)



Glomerulo, Microscopia Elettronica

Infine, anche a livello ultrastrutturale è apprezzabile la formazione di semilune con necrosi e deposizione di fibrina nel contesto (immagine a sinistra). I depositi elettrondensi descritti a livello subepiteliale sono, inoltre, riscontrabili a livello mesangiale (frecche bianche), compartimento peraltro interessato da iniziali fenomeni di sclerosi.

DIAGNOSI ISTOLOGICA

**Glomerulonefrite proliferativa
extracapillare necrotizzante**

Sindromi Pneumo-Renali

Le sindromi pneumo-renali si caratterizzano per la contemporanea presenza di un'emorragia intralveolare diffusa e di una glomerulonefrite acuta.

Non rappresentano una singola entità, ma sono causate da numerose e varie patologie, di cui le più frequenti sono le vasculiti ANCA-associate e la sindrome di Goodpasture.

PRINCIPALI PATOLOGIE, CHE POSSONO MANIFESTARSI CON UNA SINDROME PNEUMO-RENALE

Quadro clinico	incidenza
Cause comuni	
• Vasculiti ANCA-associate	60%
- M. Wegener	
- Poliangeite microscopica	
• Sindrome di Goodpasture	20%
• Lupus eritematoso sistemico	10%
Cause rare	10%
• Crioglobulinemia mista essenziale	
• Vasculite reumatoide	
• Sclerodermia, polimiosite	
• Porpora di Schonlein-Henoch	
• M. Behçet	
• Vasculiti farmaco-indotte:	
- penicillina, idralazina	
- propiltiouracile	
• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	
• Porpora trombotica trombocitopenica	

È importante diagnosticare prontamente quale sia la patologia responsabile del quadro clinico e trattarla il prima possibile, in quanto è frequente l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria acuta e/o l'insufficienza renale acuta, con la necessità di un ricovero in reparti di terapia intensiva e con una mortalità che può raggiungere tassi del 25%-50%

La classica presentazione clinica dell'emottisi di accompagnamento alla glomerulonefrite non è costante, anzi è, probabilmente, meno frequente rispetto a modalità di presentazione più subdole e caratterizzate da sintomi aspecifici come

- calo ponderale,
- artralgie e mialgie,
- febbricola o febbre,
- tosse,
- dispnea
- anemia.

Infatti, l'emottisi, nell'emorragia alveolare, può mancare fino in un terzo dei casi

Manifestazioni cliniche delle vasculiti

- Sintomi generali
 - malessere, astenia, perdita di peso
 - febbre
- Interessamento multisistemico
 - porpora cutanea, petecchie
 - dolori articolari
- Sintomi d'organo specifici
 - insufficienza renale acuta (GN necrotizzante)
 - insufficienza respiratoria acuta (alveolite emorragica)
 - manifestazioni neurologiche (mononeuriti)
 - manifestazioni gastroenteriche (colite ischemica)
 - manifestazioni cardiologiche (sindromi coronariche)

Classificazione delle vasculiti primarie e secondarie in base alla grandezza dei vasi maggiormente coinvolti (Jennette et al . 2012)

Con interessamento dei vasi di grosso calibro:

1. Arterite di Takayasu
2. Arterite temporale a cellule giganti

Con interessamento predominante dei vasi di medio

1. Poliarterite nodosa
2. Malattia di Kawasaki

Con interessamento predominante dei vasi di piccolo calibro

1. Vasculiti ANCA associate

- poliangerite con granulomatosi (Wegener)
- poliangerite granulomatosa con eosinofilia (Churg- Strauss)
- poliangerite microscopica

2. Vasculiti da immunocomplessi

- vasculite crioglobulinemica
- Schonlein Henoch
- orticaria vasculitica ipocomplementemica
- malattia da anticorpi anti membrana basale glomerulare

3. Angioite cutanea leucocitoclastica

Classificazione delle vasculiti primarie e secondarie in base alla grandezza dei vasi maggiormente coinvolti

(Jennette et al . 2012)

Miscellanea:

1. Malattia di Behcet
2. Sindrome di Cogan

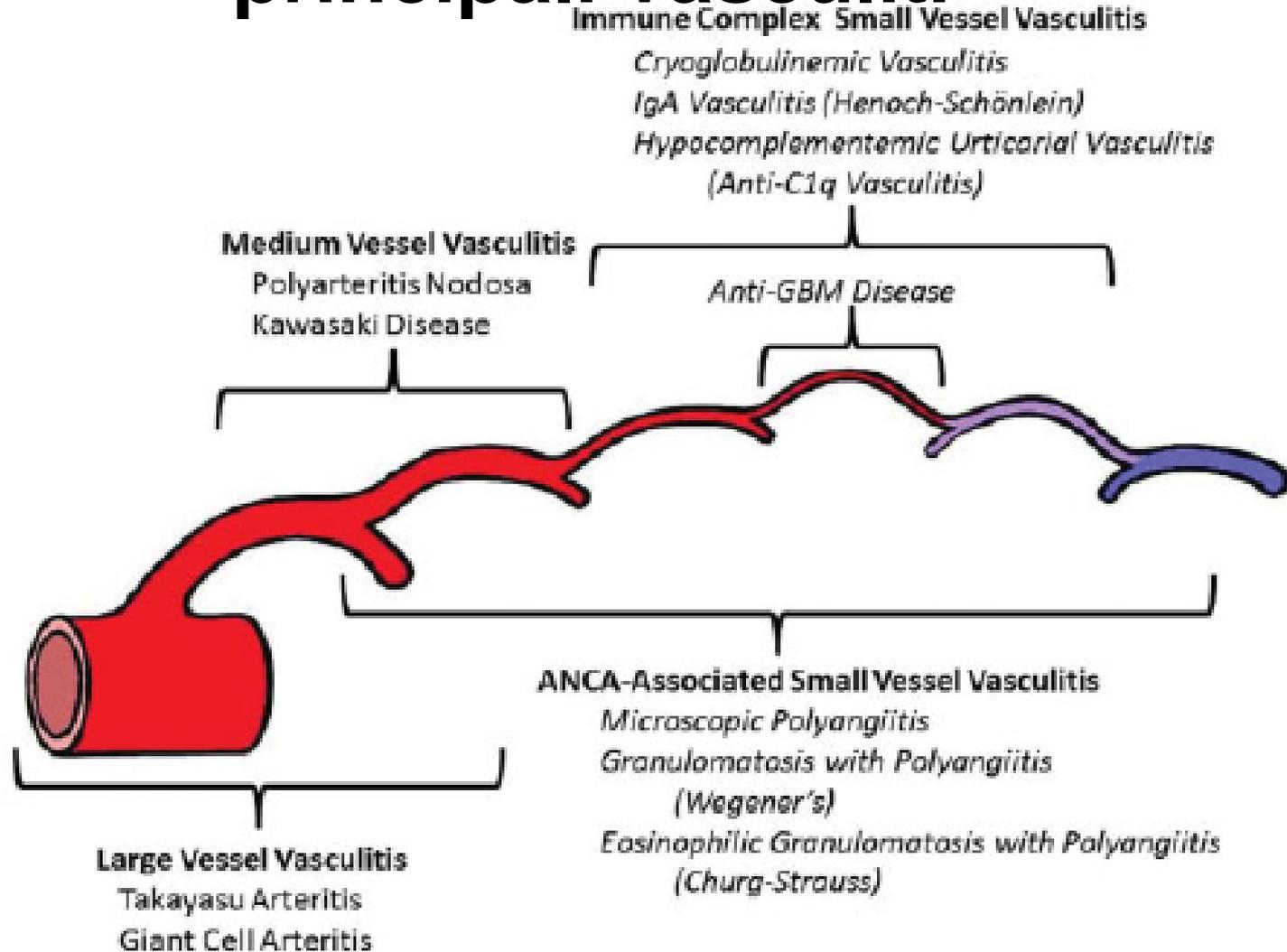
Vasculiti con interessamento di singolo organo

1. Vasculite leucocitoclastica cutanea
2. Arterite cutanea
3. Vasculite primitiva del sistema nervoso centrale
4. Aortite isolata
5. Altre

Vasculiti associate a malattie sistemiche

1. Vasculite nel LES
2. Vasculite in Artrite reumatoide
3. Vasculite in sarcoidosi

Sede di attività flogistica nelle principali vasculiti



Fisiopatologia delle vasculiti

La maggior parte delle vasculiti è mediata da reazioni immunopatologiche (autoimmuni) legate a:

1. formazione e deposito di immunocomplessi
2. alterazioni della risposta immunitaria cellulomediata con formazione di granulomi
3. processi autoanticorpali diretti contro le cellule endoteliali
4. meccanismi autoanticorpali nei confronti dei leucociti dei neutrofili
5. da meccanismi scatenati da agenti infettivi
6. da meccanismi scatenati da cellule tumorali

Vasculiti secondarie: antigeni e fonti di antigeni presumibilmente coinvolti nella formazione di immunocomplessi

Antigeni esogeni

Antigeni microbici

- batterici

Streptococchi

Stafilococchi

Mycobacterium leprae

Treponema pallidum

.....

- virali

Virus dell'epatite B e C

HIV

Citomegalovirus

Virus di Epstein-Barr

.....

protozoici

Plasmodi

● **Antigeni non microbici**

- Proteine eterologhe (terapie con anticorpi monoclonali o policlonali)

- Allergeni

- Farmaci

- Antigeni tumorali (?)

Antigeni autologhi

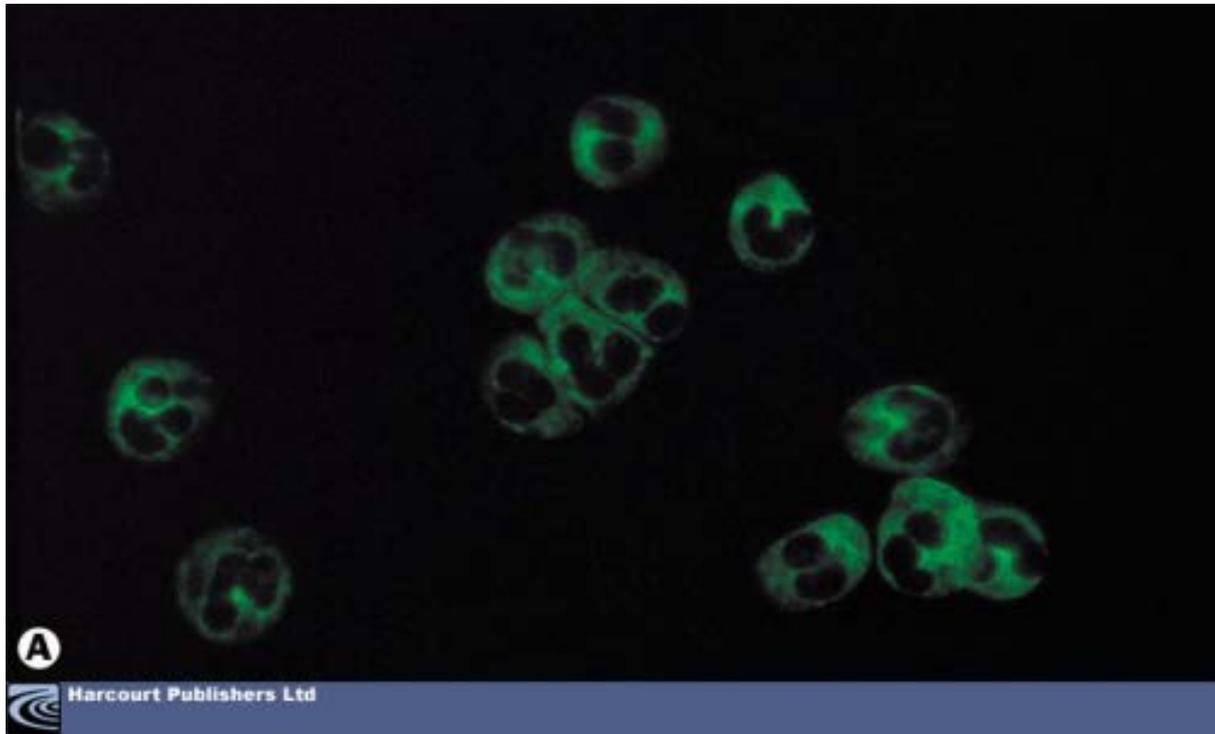
- Antigeni nucleari (anticorpi anti-nucleo)

- Immunoglobuline G (fattore reumatoide, crioglobuline)

-

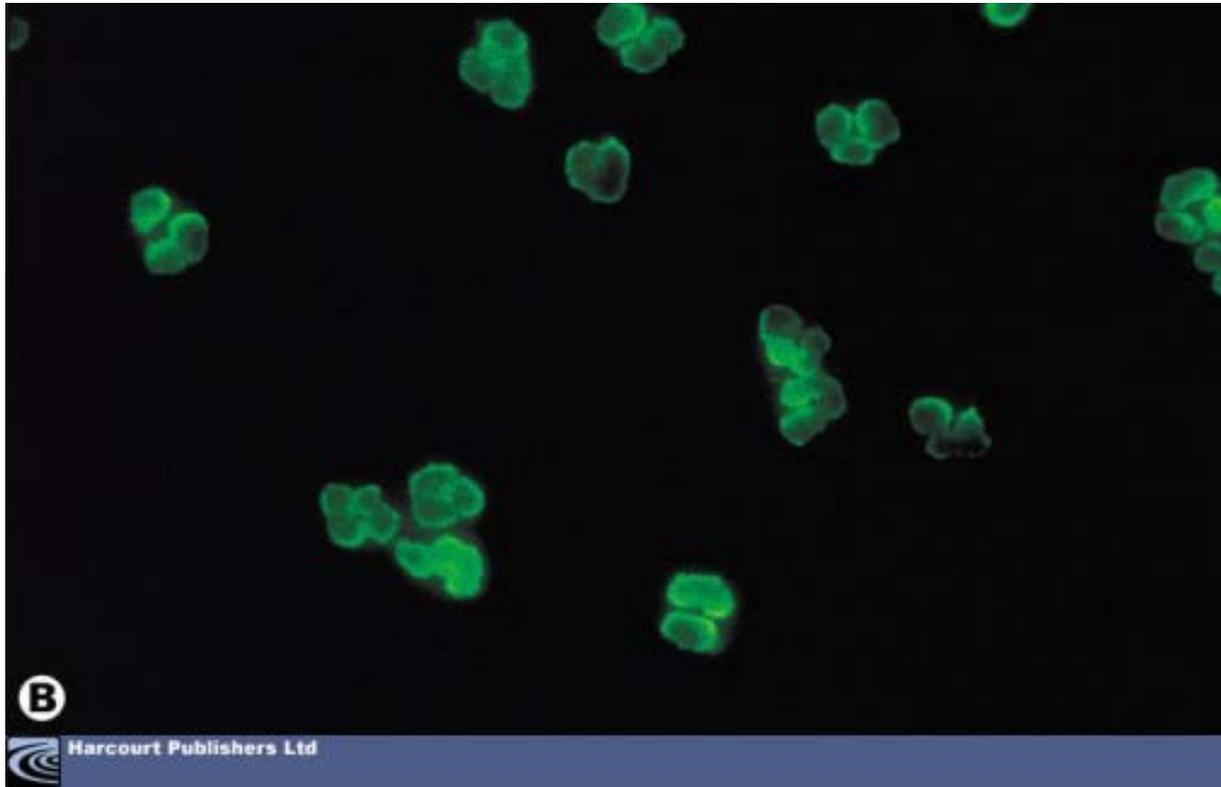
ANCA: pattern citoplasmatico (cANCA)

c-ANCA: **granulomatosi di Wegener**
pattern IF citoplasmatico anti-proteinasi 3
(Pr3)



ANCA: pattern perinucleare (pANCA)

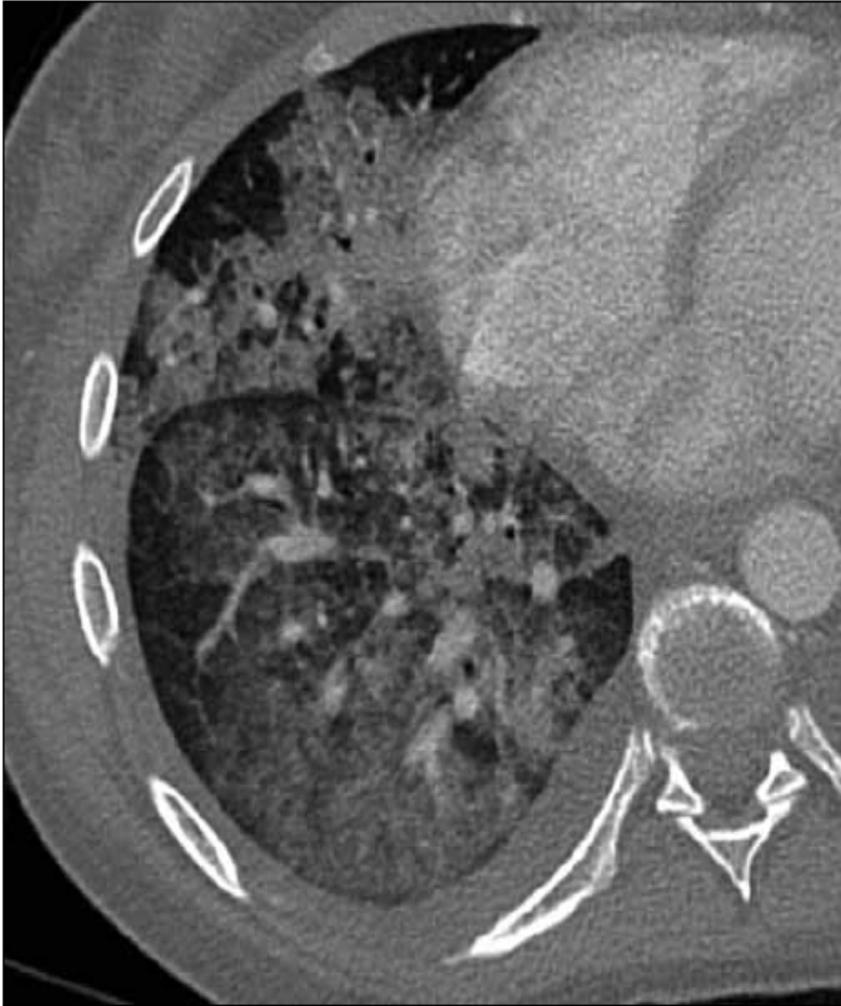
p-ANCA: Churg-Strauss, poliangite microscopica, ...
pattern IF perinucleare anti-mieloperossidasi (MPO)





Alveolite emorragica

Rx torace: opacità multiple a bassa densità, di aspetto sfumato, distribuite in entrambi i polmoni con tendenza alla confluenza, prevalentemente distribuite nelle porzioni centrali



Alveolite emorragica

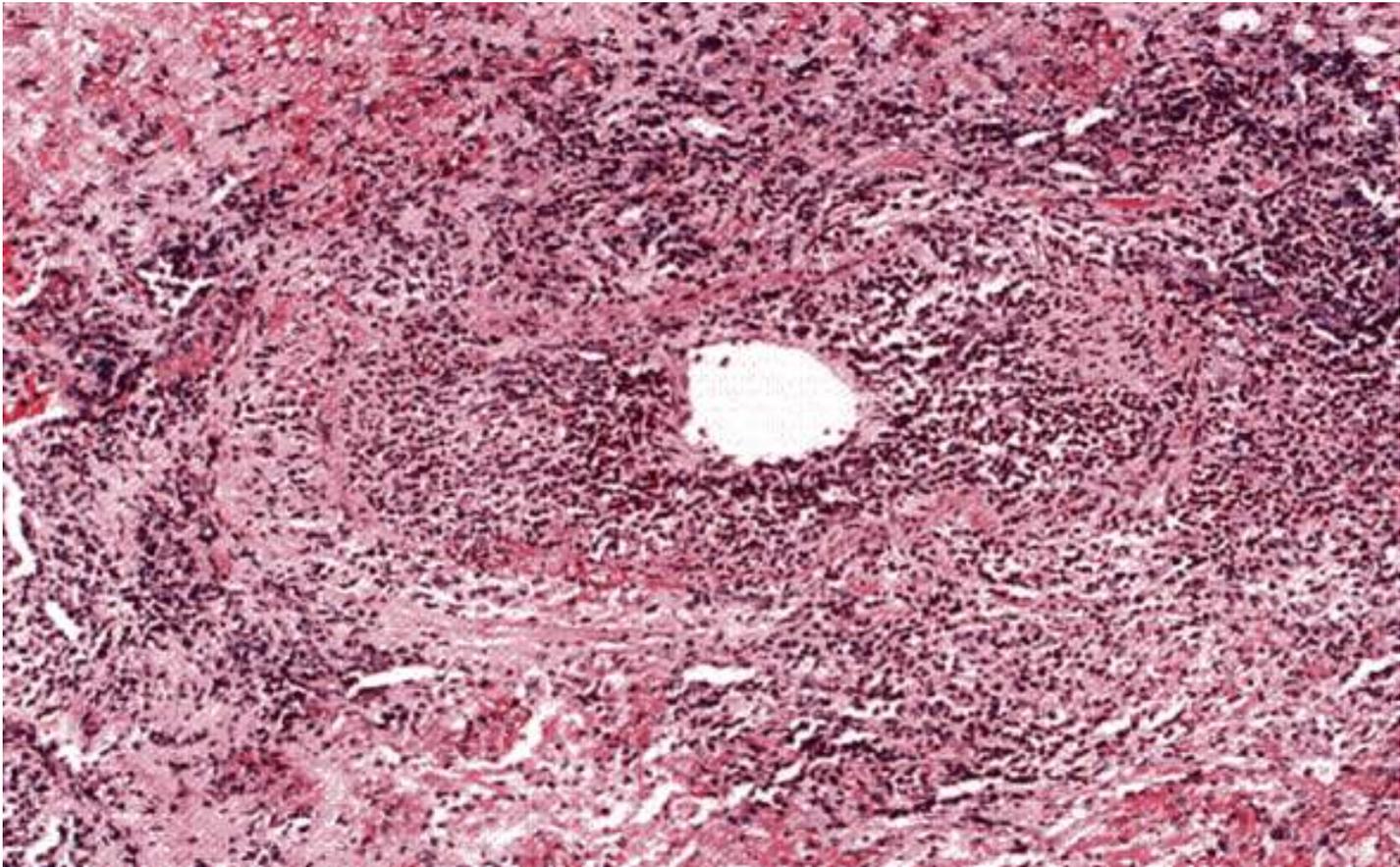
TC torace senza m.d.c.: particolare della base dx, ove si riconosce un impegno alveolare a zolle confluenti del lobo inferiore dx e di parte del lobo medio. Coesiste un iniziale impegno di alcuni setti interlobulari.

Rispettate le strutture bronchiali e vascolari.

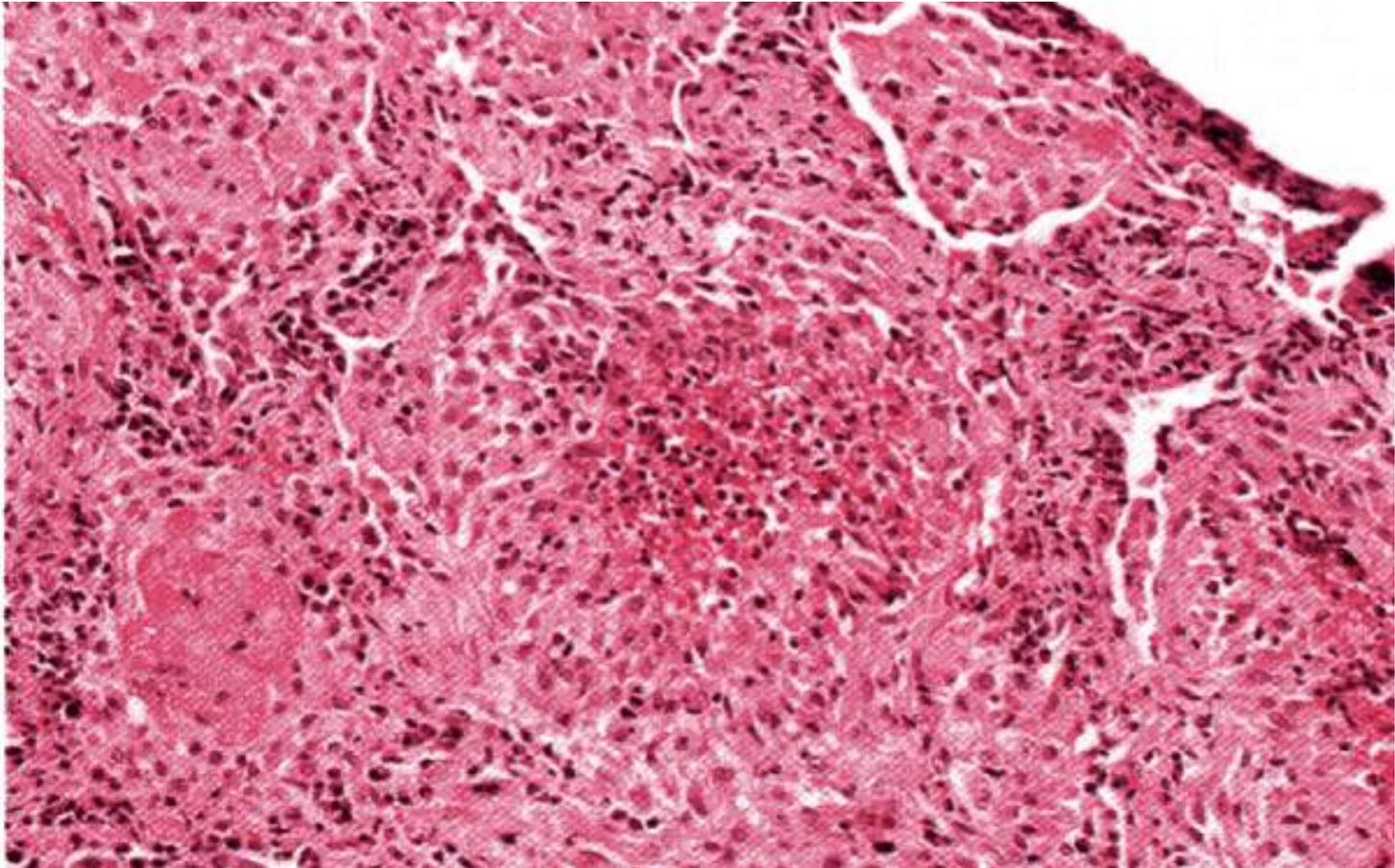
GN rapidamente progressiva (crescents) nella poliangioite microscopica



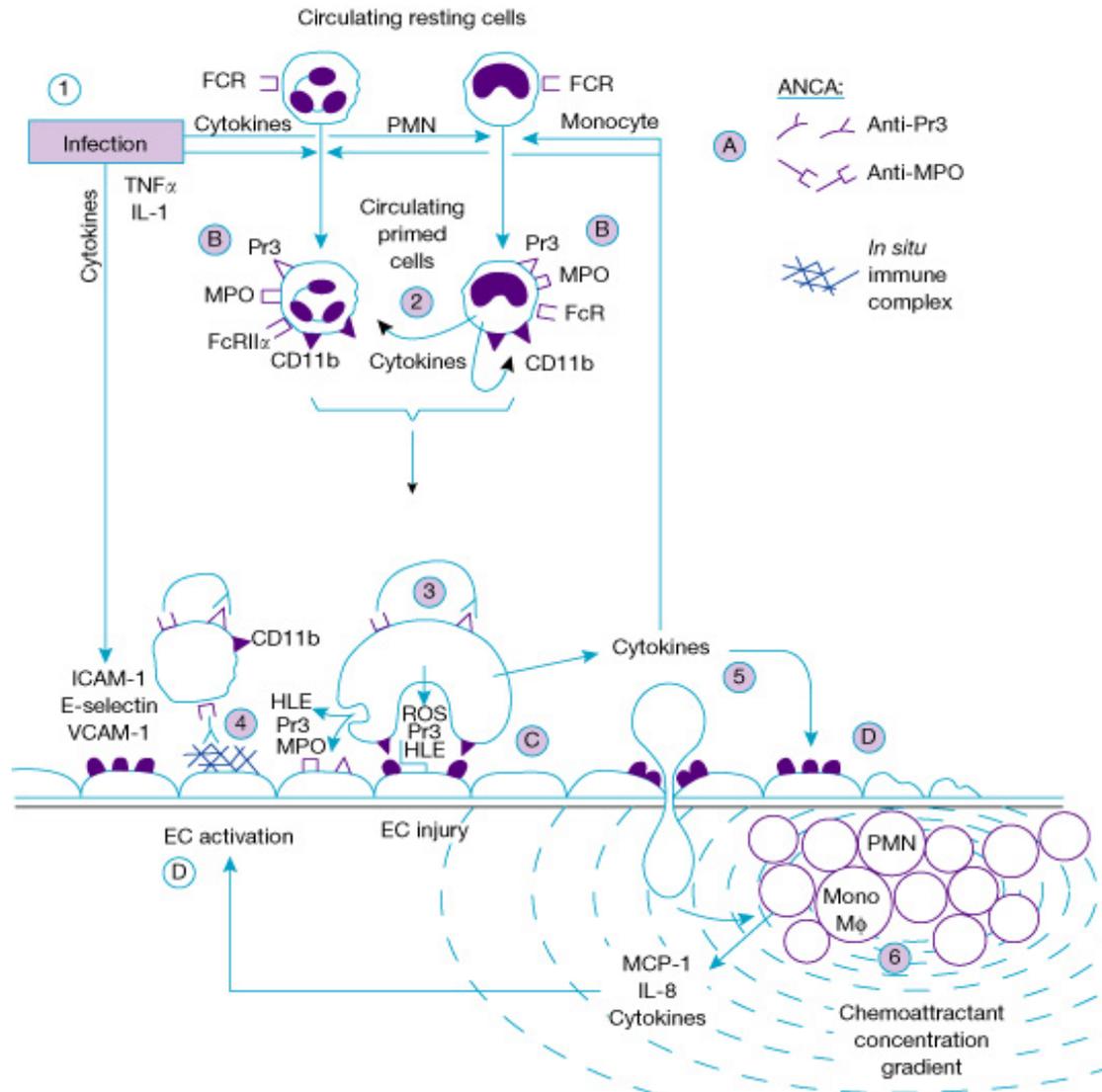
**Sindrome di Churg-Strauss: vasculite
necrotizzante di una piccola arteria polmonare,
con prominente infiltrazione eosinofila**



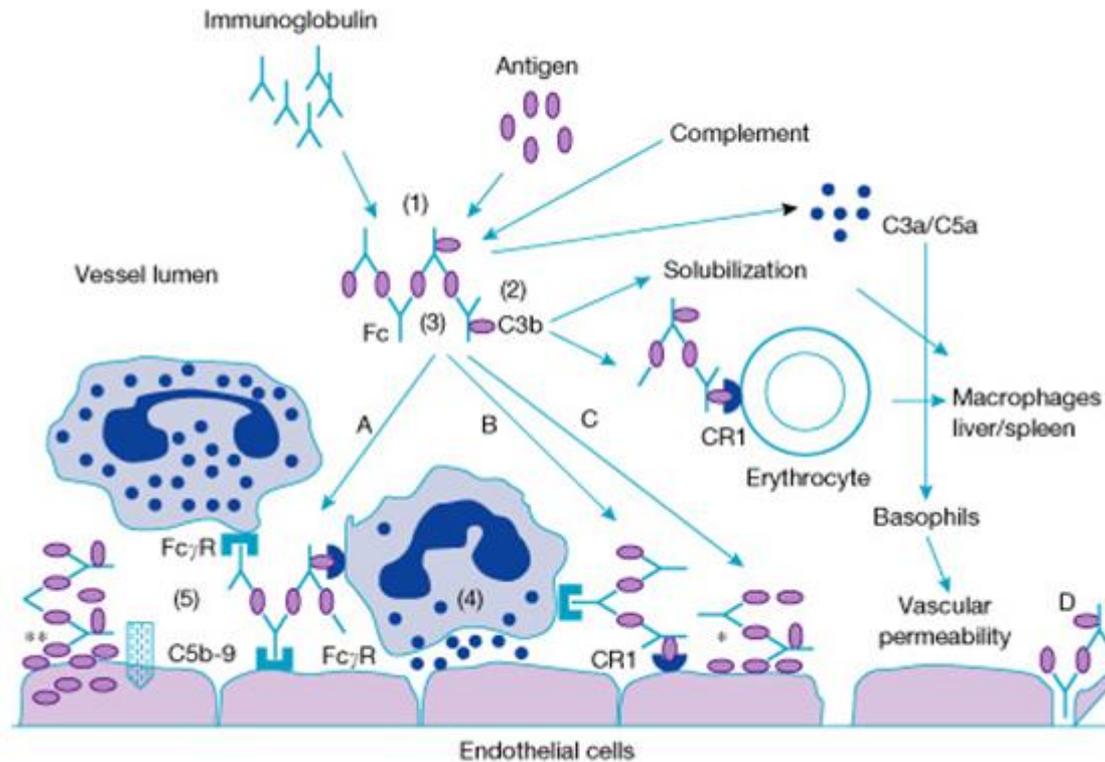
Sindrome di Churg-Strauss: vasculite granulomatosa polmonare



Meccanismi immunologici delle Vasculiti Anca-Associate



Danno vascolare immuno-mediato



PRINCIPALI PATOLOGIE, CHE POSSONO IMITARE UNA SINDROME PNEUMO-RENALE

Malattie infettive	da Hantavirus da Legionella da Micoplasmi da Leptospire
Glomerulonefrite acuta (per esempio, post/para-infettiva)	con polmonite
Insufficienza renale acuta	con edema polmonare
Trombosi venosa renale	con embolia polmonare
Polmonite bilaterale con	insufficienza renale pre-renale
Polmonite lupica	nel LES con nefrite lupica
Interessamento polmonare diverso	in corso di vasculite

Conclusioni

La terapia immunosoppressiva, associata a una terapia di supporto adeguata (profilassi antinfettiva), deve essere quanto più tempestiva e intensa possibile, al fine di ridurre la mortalità e le sequele a lungo termine (insufficienza renale end-stage con la necessità di una terapia dialitica cronica).

Terapia Caso Clinico

In assenza di processi infettivi in atto (Tc torace neg; ecocardio neg), veniva avviata terapia immunosoppressiva con

Boli di METILPREDNISOLONE (1g x 3 dì)
a seguire PREDNISONE (0.5mg/kg/die)
e
CICLOFOSFAMIDE 2 mg/kg/die

...Evoluzione Caso Clinico

- Aprile 2016. Ricovero per anemia nausea e vomito secondari a tossicità da farmaci immunosoppressori. Emotrasfusione con GRC 2 UI. Ripresa di diuresi valida in assenza di macroematuria con recupero parziale di funzione renale (Creatinina Clearance 10 ml/min). Dimesso in terapia conservativa.
- Maggio 2016: nuovo ricovero per uremia terminale sintomatica e scompenso glicometabolico. Posizionato CVCp e riavviata tp emodialitica con ritmo trisettimanale. Successivamente comparsa di leucopenia e comparsa di febbre per cui veniva sospesa tp con ciclofosfamide.