



# PNEUMOMEDICINA 2022

Milano, 26 - 28 maggio 2022 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline

## Caso clinico «Ma quando mai?»

Inas Awad

Specializzanda di Medicina Interna  
Università degli Studi di Milano

## CASO CLINICO

M, 29 anni.

Ex fumatore (2 pack years, stop nel 2015).

Negativa esposizione professionale.

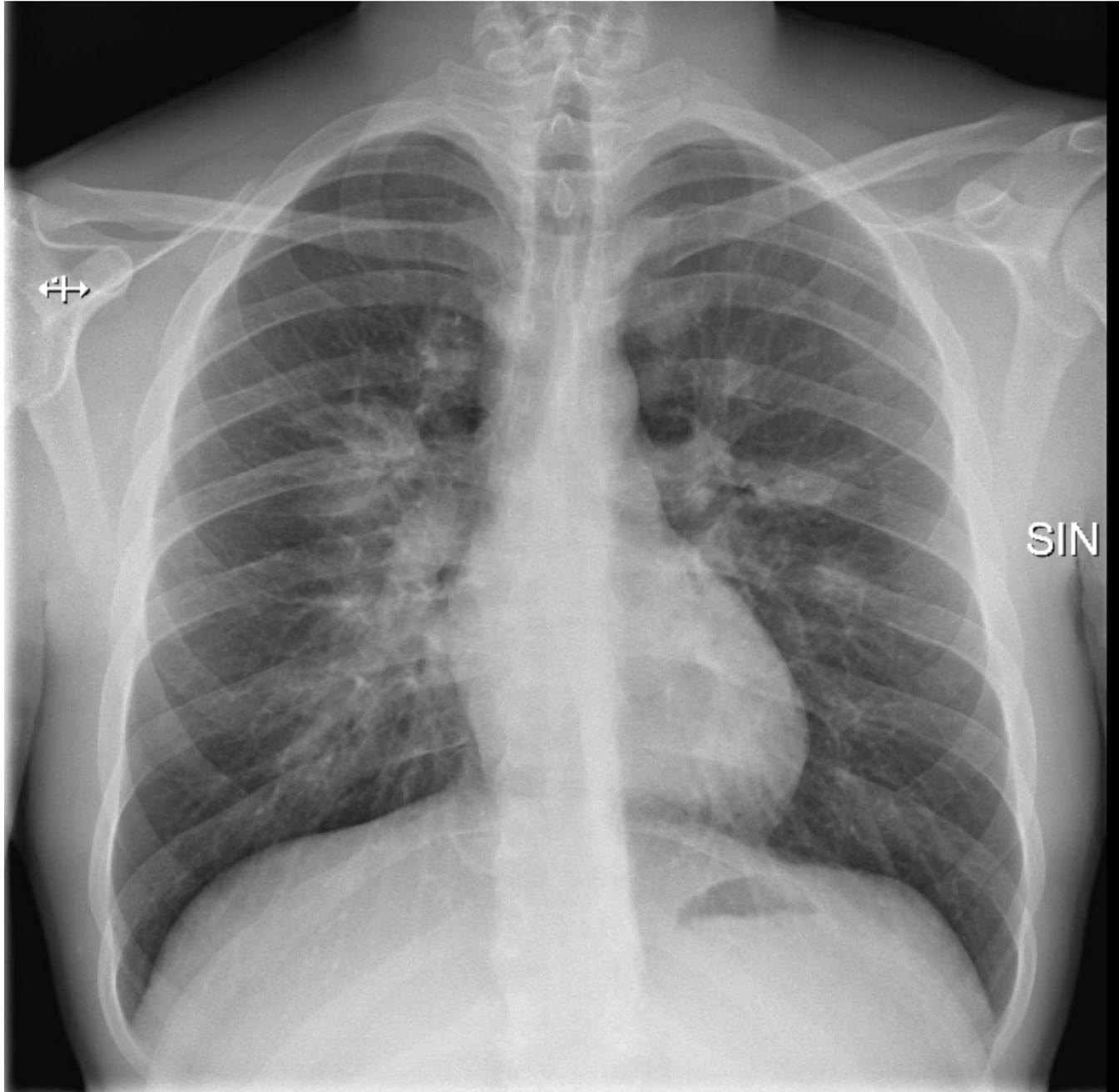
Non note allergie farmacologiche.

Familiarità positiva per asma bronchiale (madre), tireopatie (ca papillifero, madre), DM tipo II (padre).

## Anamnesi:

- Settembre 2015: piressia fino a 38°C, tosse secca, sudorazioni notturne abbondanti. Da Gennaio 2015 calo ponderale di circa 10 Kg. Eseguiva Rx torace con riscontro di addensamenti polmonari bilaterali. Impostata terapia antibiotica con claritromicina senza beneficio (persistenza di febbre).
- Ricovero presso la nostra U.O. dal 22 al 25/09/2015:
  - PV ed E.O. all'ingresso nella norma. BSA 1.9/m<sup>2</sup>.
  - Rx torace: sfumati addensamenti ilari bilaterali (> a destra) di significato flogistico.
  - EE: **GB 11550**/mmc (formula nella norma), Hb 12.7 g/dL, **VES 76** mm/h, **PCR 11.59** mg/dL, PCT 0.10 ng/mL, fibrinogeno 569 mg/dL. Sierologia per atipici negativa.
  - Ag urinari negativi.
  - Intradermoreazione sec Mantoux negativa. Test Quantiferon negativo.
  - Impostata terapia con Ceftriaxone e Levofloxacina. Apiretico durante la degenza.
  - EE alla dimissione: GB 11290/mmc, PCR 11.6 mg/dL.

Dimesso con diagnosi «Polmonite a focolai multipli», con indicazione a proseguire l'antibioticoterapia a domicilio e rivalutazione ambulatoriale.



Rx torace 22/09/2015

## Anamnesi:

- Settembre 2015: piressia fino a 38°C, tosse secca, sudorazioni notturne abbondanti. Da Gennaio 2015 calo ponderale di circa 10 Kg. Eseguiva Rx torace con riscontro di addensamenti polmonari bilaterali. Impostata terapia antibiotica con claritromicina senza beneficio (persistenza di febbre).
- Ricovero presso la nostra U.O. dal 22 al 25/09/2015:
  - PV ed E.O. all'ingresso nella norma. BSA 1.9/m<sup>2</sup>.
  - Rx torace: sfumati addensamenti ilari bilaterali (> a destra) di significato flogistico.
  - EE: **GB 11550**/mmc (formula nella norma), Hb 12.7 g/dL, **VES 76** mm/h, **PCR 11.59** mg/dL, PCT 0.10 ng/mL, fibrinogeno 569 mg/dL. Sierologia per atipici negativa.
  - Ag urinari negativi.
  - Intradermoreazione sec Mantoux negativa. Test Quantiferon negativo.
  - Impostata terapia con Ceftriaxone e Levofloxacina. Apiretico durante la degenza.
  - EE alla dimissione: GB 11290/mmc, PCR 11.6 mg/dL.

Dimesso con diagnosi «Polmonite a focolai multipli», con indicazione a proseguire l'antibioticoterapia a domicilio e rivalutazione ambulatoriale.

- Agli esami ematici del 30-09-15 persistenza di incremento di indici di flogosi con quadro Rx torace sostanzialmente invariato. Comparsa di saltuaria emoftoe e persistenza di piressia → nuovo ricovero.
- Ricovero dal 30/09 al 10/10/2015 presso la nostra U.O. di Pneumologia
  - PV e E.O. all'ingresso nella norma.
  - Emocolture 2 set del 1/10/15 negative.
  - TC torace con mdc: numerose consolidazioni parenchimali confluenti prevalentemente ilo-perilari, indissociabili da linfonodi ingranditi in sede mediastinica. Alcune consolidazioni sono localizzate lungo il decorso delle catene mammarie interne, con escavazione centrale. Trachea e bronchi principali pervi. Nei limiti il cuore. Alle scansioni addominali apparente ingrandimento di fegato e milza (diam. bipolare di quasi 13 cm).



TC Torace con mdc  
30.09.2015

Malattia linfoproliferativa polmonare?

Malattia vasculitica (granulomatosi con poliangiite)?

Ricovero dal 30/09 al 10/10/2015 in Pneumologia

- EE 1/10/2015: GR 4.25 mil/mmc, Hb 12 g/dL, Ht 36.2%, MCV 85.2 fl, GB 10680/mmc con formula leucocitaria nella norma, PTL 348000/mmc, **PCR 14.7** mg/dL, **VES 84** mm/h, INR 1.46, fibrinogeno 621 mg/dL. Nella norma glicemia, elettroliti ematici, funzione renale ed epatica, proteine totali (8.3 g/dL). Sierologia per atipici negativa. **IgG 2175** mg/dL (nella norma IgA, IgM). Nella norma LDH, beta-2 microglobulina 1.94 mg/dL. Elettroforesi delle proteine sieriche: **no CM**, alfa-1 7.3%, alfa-2 13%, beta-2 8.5% e gamma 26.1%. In range ACE, CEA, CA 15.3, CA19.9.
- Test HIV negativo.
- Autoimmunità 1/10/15: **positività c-ANCA**, p-ANCA negativi.
- Esame chimico-fisico urine nella norma. Antigeni urinari Legionella e Pneumococco negativi.

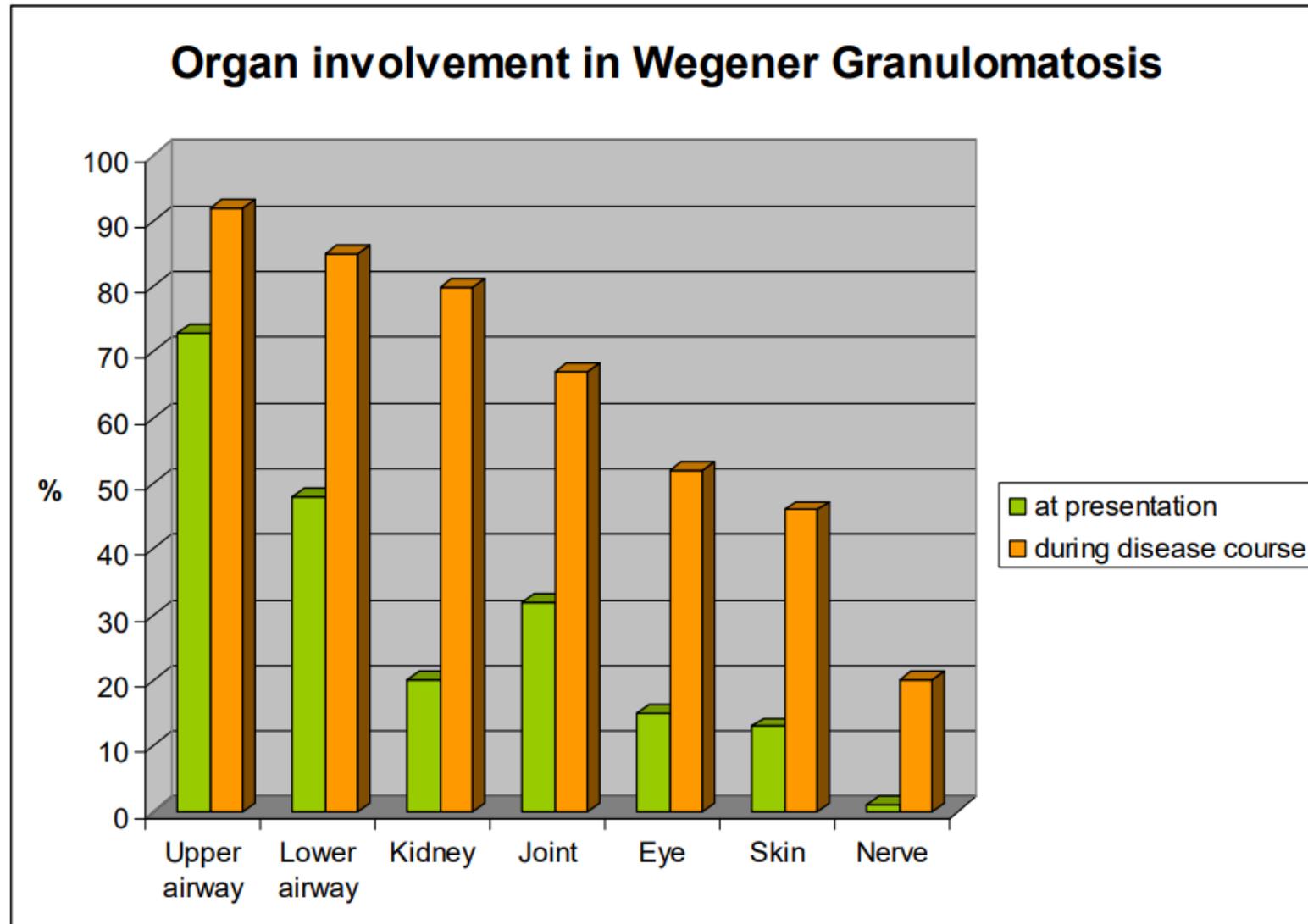
Ricovero dal 30/09 al 10/10/2015 in Pneumologia

- Broncoscopia a fibre ottiche:

Laringe normoconformata, corde vocali mobili, trachea in asse, carena principale affilata e mobile. Sangue rosso vivo in trachea. Mucosa diffusamente iperemica e con sangue che vernicia le pareti di entrambi gli emisistemi bronchiali (specie a dx). Si eseguono BAL nel medio, con recupero di liquido a lavatura di carne, e BAS.

- *Esame citologico su BAS:* presenza di **siderofagi**, alcune cellule epiteliali bronchiali, alcuni granulociti, rari linfociti. Negativa la ricerca di CTM.
- *Esame citologico su BAL:* numerosi macrofagi alveolari, rare cellule cilindriche bronchiali, numerosi granulociti, rari linfociti. Negativa la ricerca di CTM. Negativa la ricerca di miceti. Negativa la ricerca di Pneumocystis carinii. Negativa la ricerca di alterazioni cellulari riferibili ad infezione virale.
- Immunofenotipizzazione linfocitaria su BAL: cellularità totale 35886/mL, Linfociti 8%, macrofagi 65%, PMN 19%. Monociti 8%.
- *Esame microbiologico su BAS:* negativo colturale batterico, ricerca BK su BAS, colt BK su BAS. Negativa ricerca PCR per BK su BAS.

## Interessamento d'organo nella Granulomatosi con Poliangiote



(Tanna et al., 2008)

Ricovero dal 30/09 al 10/10/2015 in Pneumologia

- Visita ORL: otoscopia, rinofibroscopia, TC massiccio facciale.
- Funzionalità renale: creatininemia, clearance della creatinina, proteinuria/24 ore.
- Ecografia addome: adenomioma colecisti di 4mm. Milza di dimensioni aumentate (diametro interpolare: 14 cm), omogenea. Reni nella norma.
- Episodi di cardiopalmo per cui è stato eseguito controllo della funzione tiroidea (nella norma), Holter-ECG senza evidenza di alterazioni di rilievo se non brevi episodi di tachicardia sinusale, ecocardiogramma (nella norma).

**2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY**  
**CLASSIFICATION CRITERIA FOR GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

**CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

**CLINICAL CRITERIA**

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage, or septal defect / perforation	+3
Cartilaginous involvement (inflammation of ear or nose cartilage, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	+2
Conductive or sensorineural hearing loss	+1

**LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA**

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	+5
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	+2
Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy	+2
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging	+1
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+1
Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

**Sum the scores for 10 items, if present. A score of  $\geq 5$  is needed for classification of GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS.**

c-ANCA:

approximately 90% of patients with active GPA are c-ANCA positive. (Finkelmann et al. 2007, Savige et al. 2005)

(Robson JC et al., 2022)

## Ricovero dal 30/09 al 10/10/2015 in Pneumologia

- Il paziente durante la degenza ha proseguito la terapia con levofloxacina ed è stata impostata terapia steroidea sistemica con prednisone 37.5 mg/die con risoluzione della curva termica.
- EE alla dimissione: GR 3.82 mil/mmc, Hb 10.4 g/dL, Htc 32.3%, MCV 84.6 fl, GB 9610/mmc con formula leucocitaria nella norma, PTL 347000/mmc. Nella norma funzione renale ed elettroliti ematici. Incremento di PCR 8.24 mg/dL, VES 74 mm/h. Ferritina e vit.B12 nella norma, sideremia 60 ug/dL, riduzione di transferrina 151 mg/dL, acido folico 2.72 ng/mL.
- Rx torace alla dimissione: quadro radiologico sostanzialmente stabile.
- Diagnosi dimissione «Granulomatosi con poliangioite (ex granulomatosi di Wegener) con localizzazione polmonare ed emorragia endoalveolare».

Terapia? solo steroide?

- Dopo discussione collegiale del caso si è deciso di associare il Rituximab allo steroide considerando la presenza di emorragia endoalveolare come indice di malattia estesa.

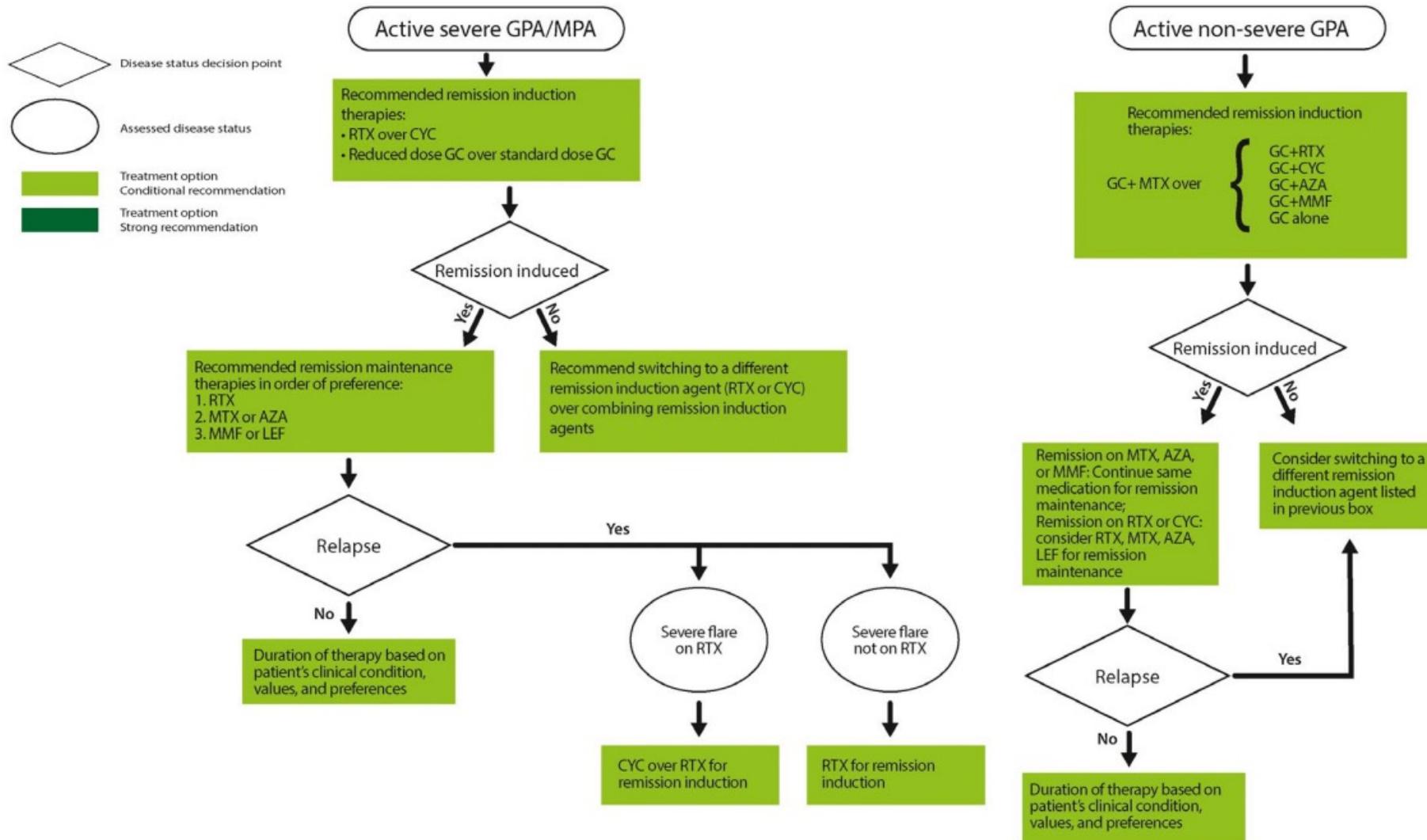


**Limited Granulomatosis with Polyangiitis could be severe:**

*In the past, the term "limited" GPA was used to describe patients with clinical findings isolated to the upper respiratory tract or lungs, which occurs in approximately one-fourth of cases. The term was confusing, as "limited" disease could be severe. The current practice is to describe the locations of organ involvement and the severity of disease at each location. Thus, a patient can have "severe" disease in the lungs in the presence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated diffuse alveolar hemorrhage with mild extrapulmonary involvement [4].*

# Trattamento Granulomatosi con Poliangioite:

- *Induzione (durata 3-6 mesi) e terapia di mantenimento (durata circa 1.5-2 anni)*



- Trattamento con **Rituximab** nella Granulomatosi con Poliangioite:
  - Induzione: infusione settimanale al dosaggio di 375mg/m<sup>2</sup> per 4-6 settimane.
  - Mantenimento: start a 4 mesi dall'ultima dose di induzione. Infusione di Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> ogni 4-6 mesi.
- Profilassi con Bactrim.
- Controllo EE.

Somministrazioni settimanali Rituximab (Nov-Dicembre).  
Scalo steroide a 25mg die per sviluppo facies cushingoide.

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

Settembre:  
diagnosi  
GPA

Aprile:  
start mantenimento  
con Rituximab.  
EE nella norma.  
Prednisone 10 mg.  
Avvio tp  
antiriassorbitiva.

Somministrazioni settimanali Rituximab (Nov-Dicembre).  
Scalo steroide a 25mg die per sviluppo facies cushingoide.

2015

2016

2017

2018

2019

2020

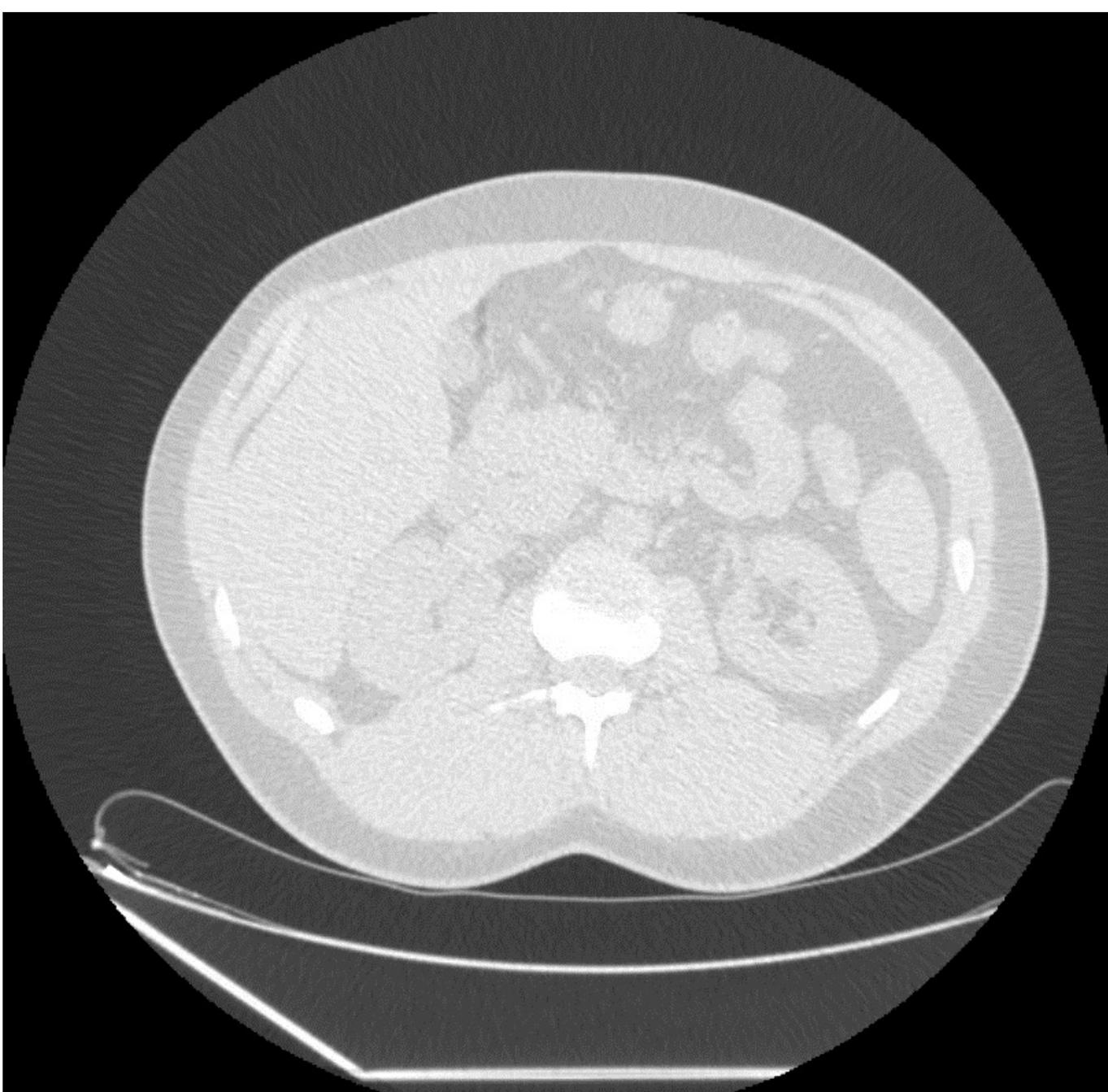
2021

2022

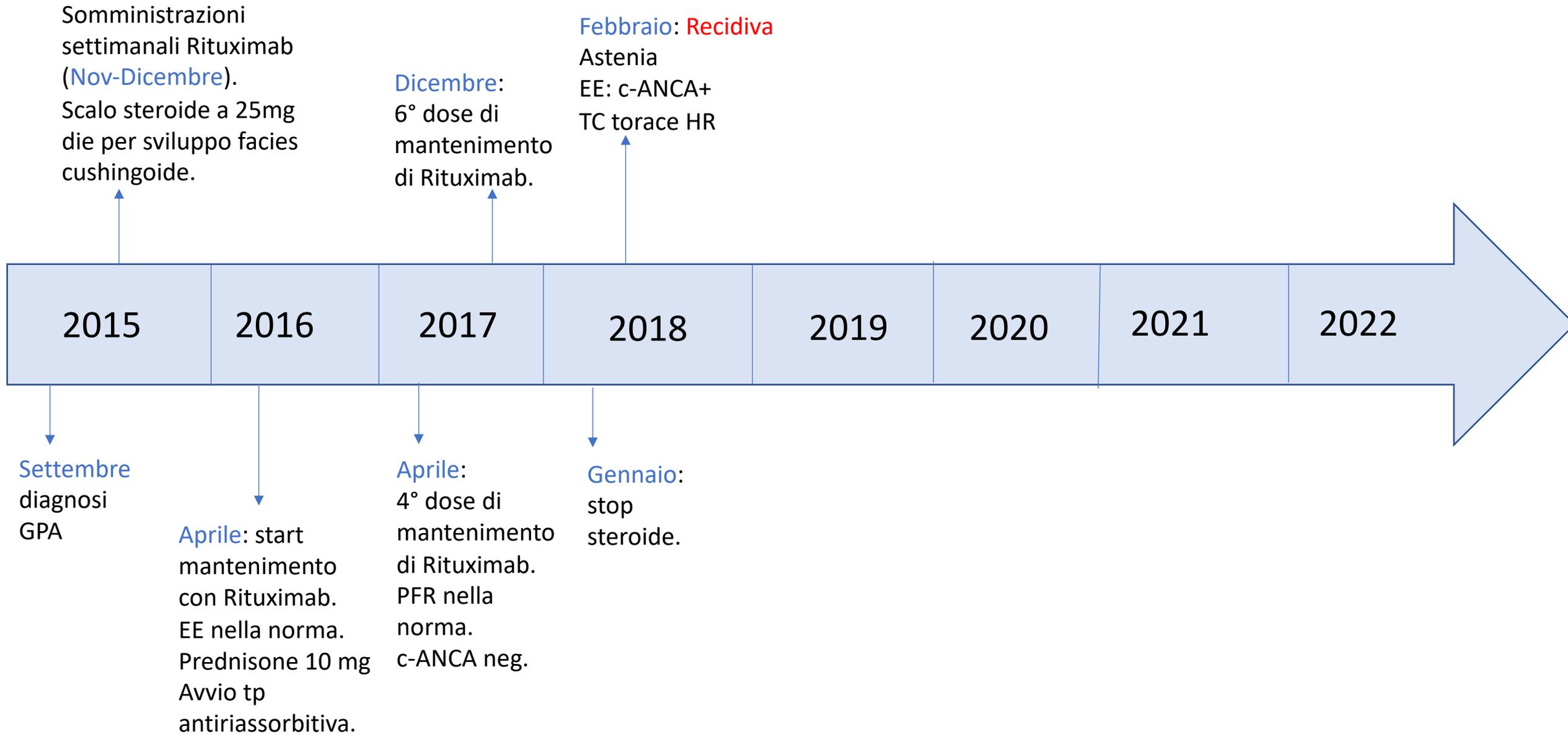
Settembre:  
diagnosi  
GPA

Aprile:  
start mantenimento  
con Rituximab.  
EE nella norma.  
Prednisone 10 mg.  
Avvio tp  
antiriassorbitiva.

Aprile:  
4° dose di  
mantenimento  
di Rituximab.  
PFR nella  
norma.  
c-ANCA neg.

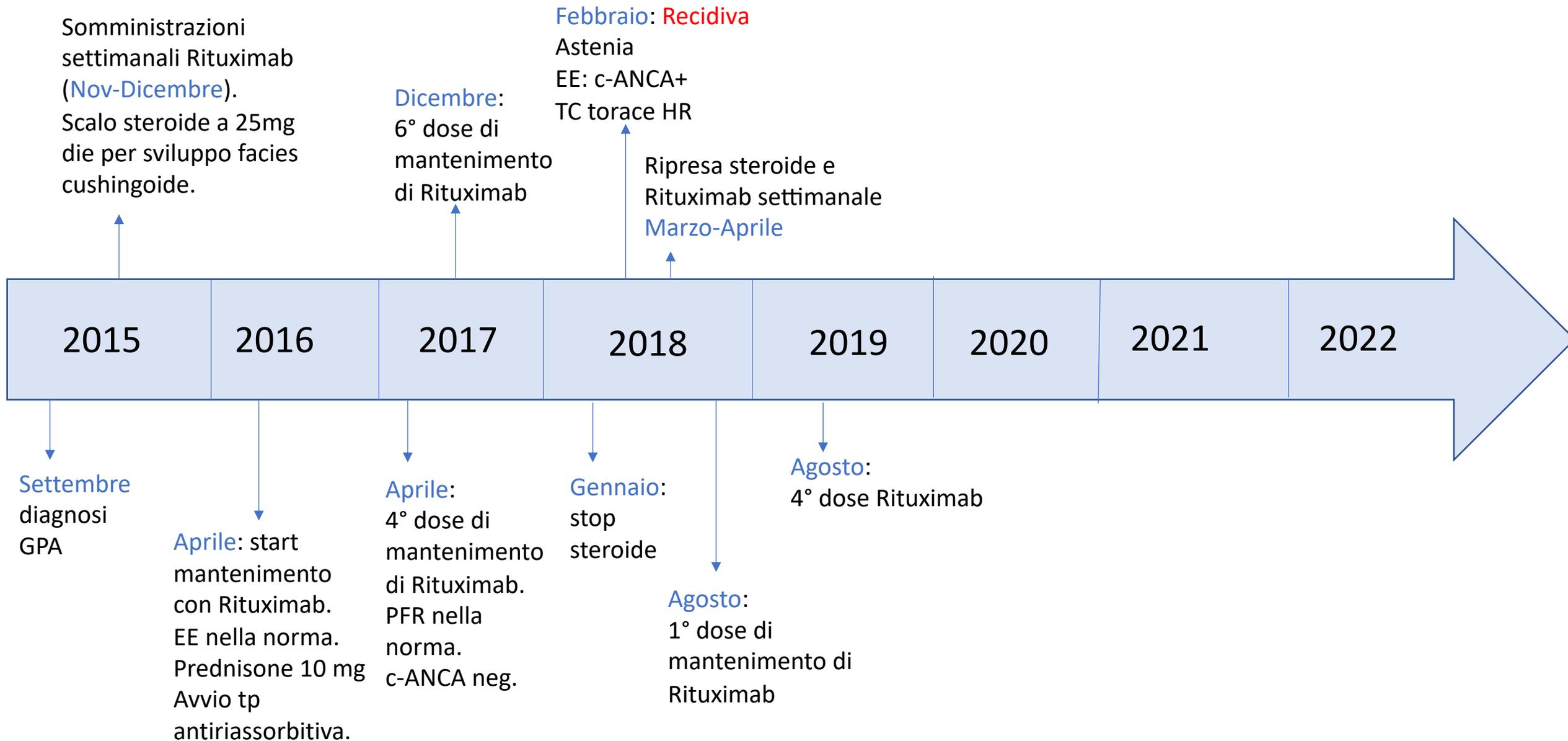


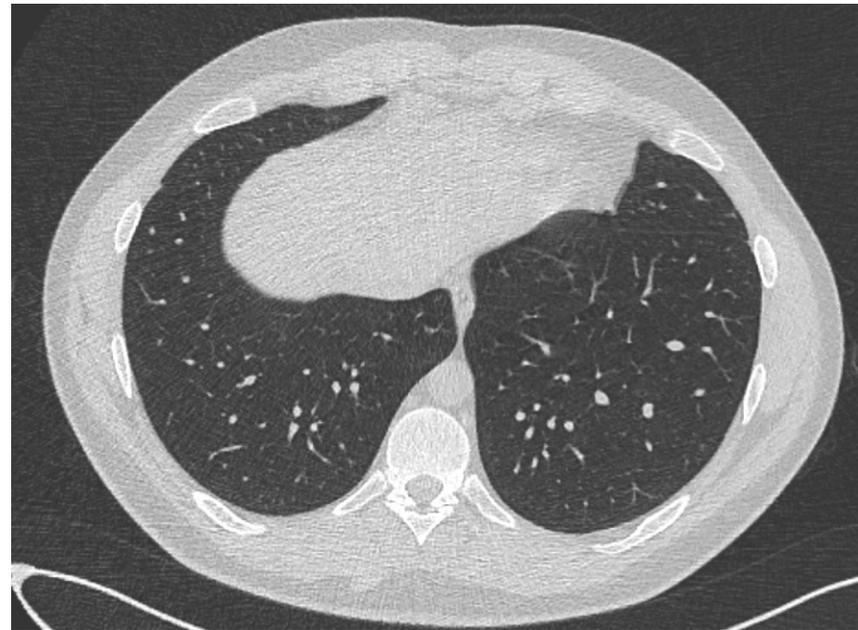
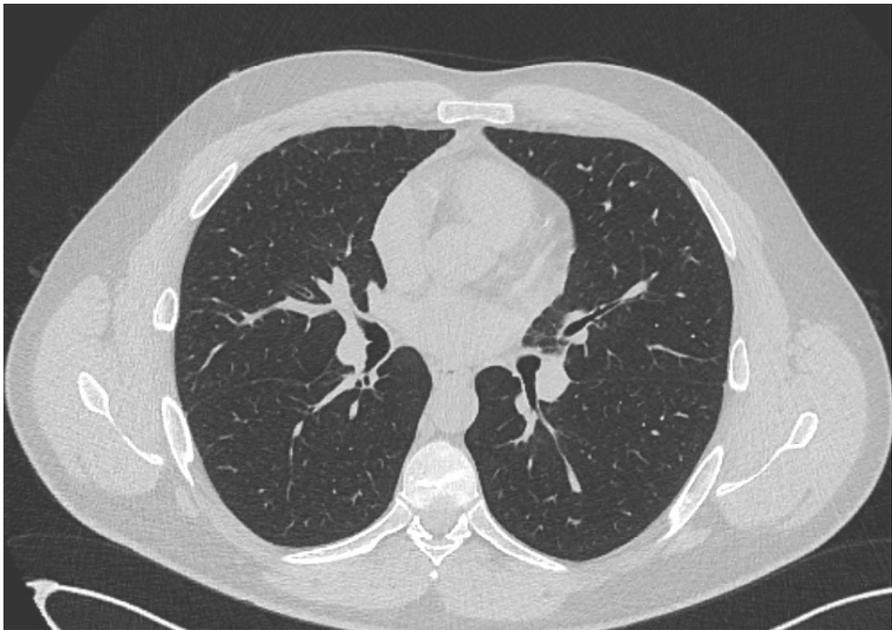
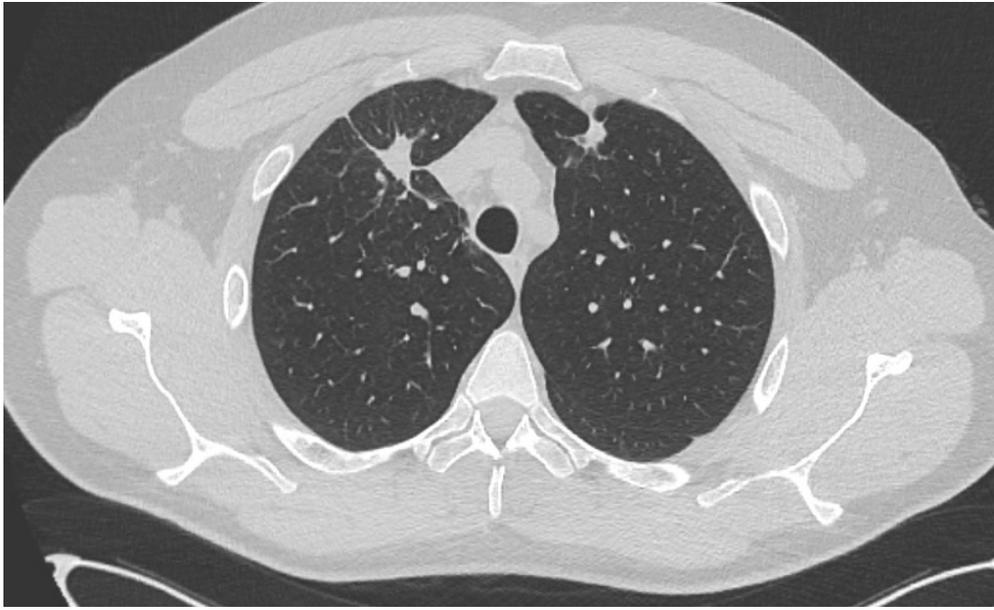
TC Torace 04/2017

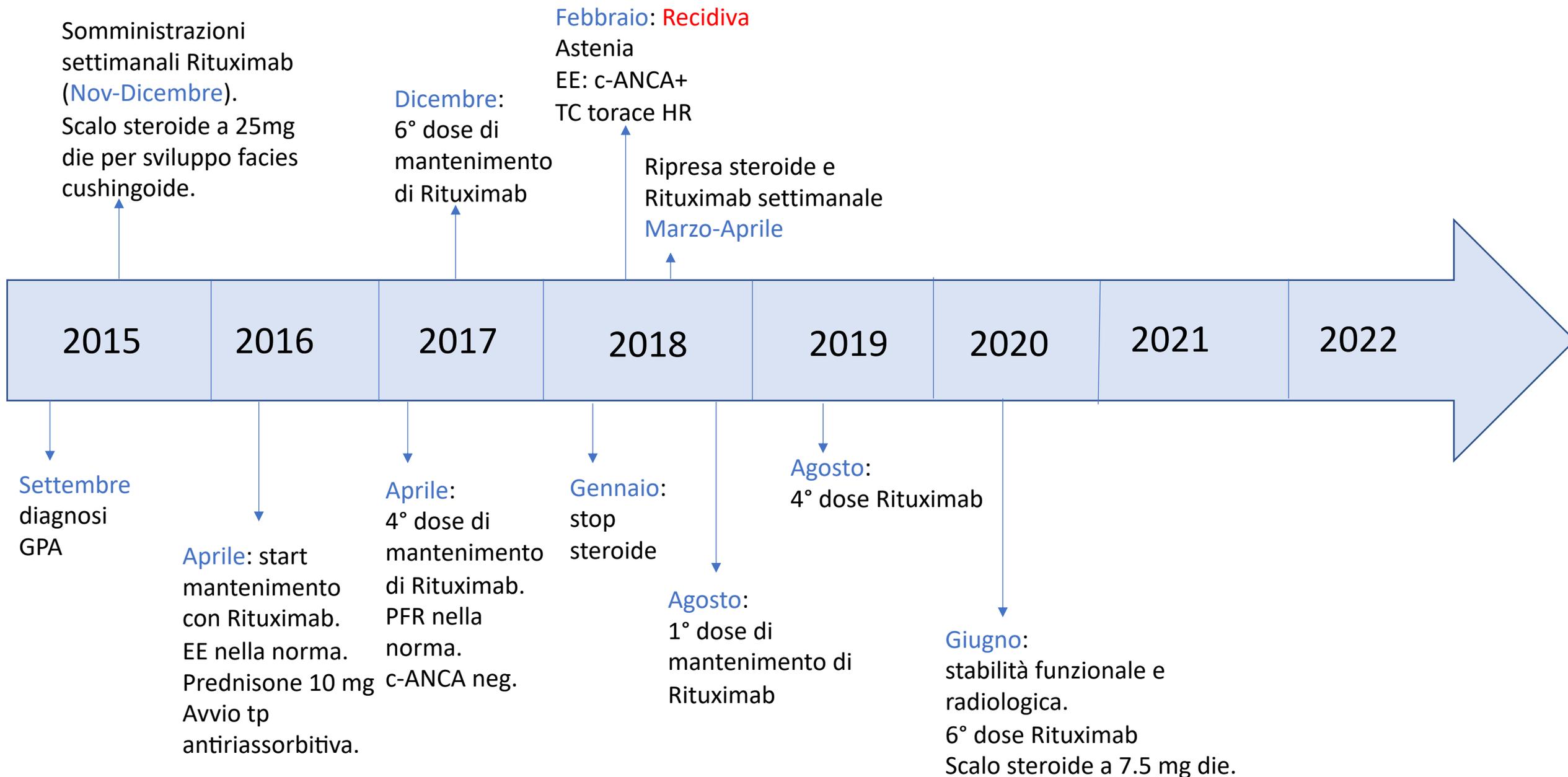


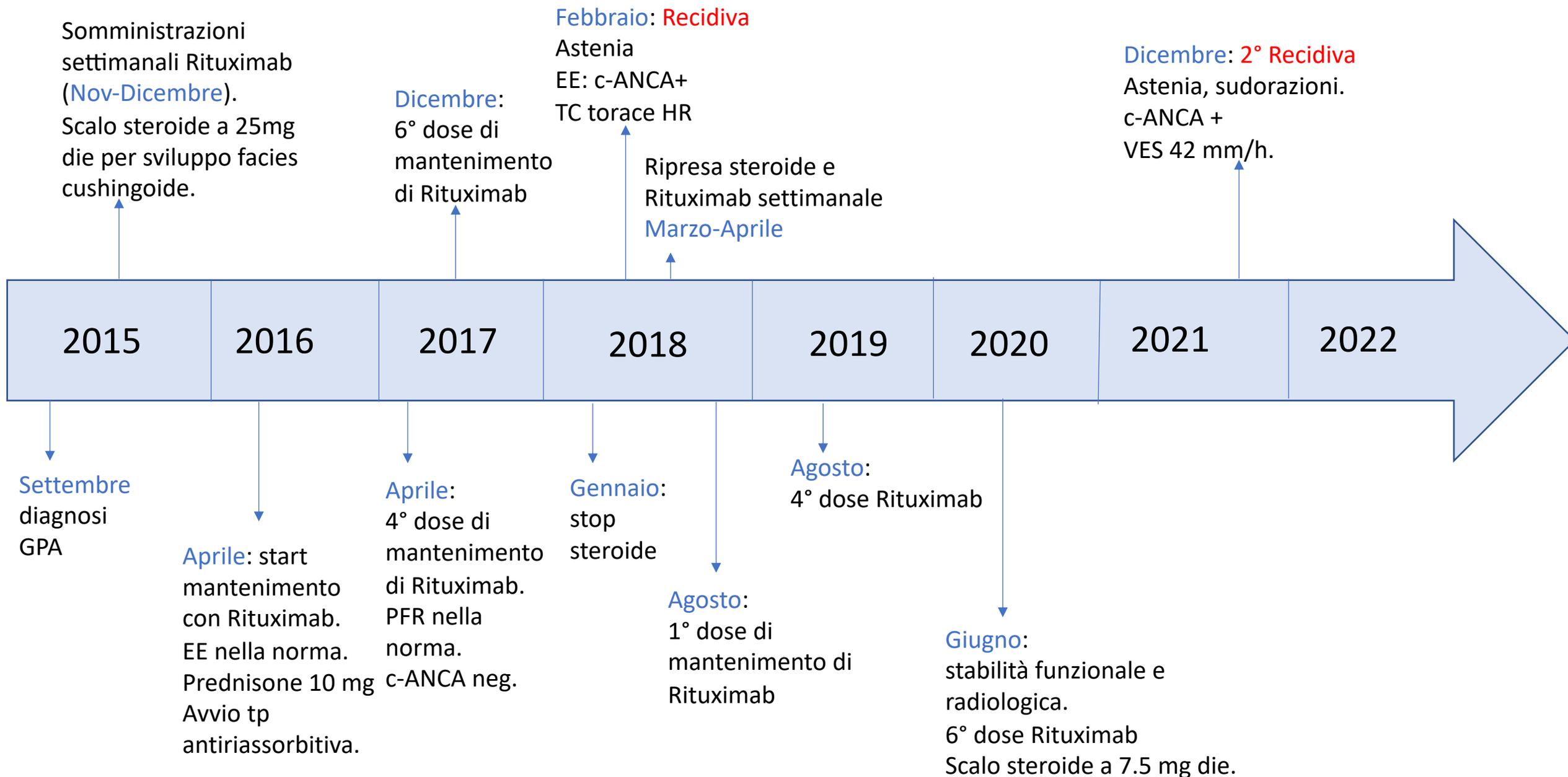


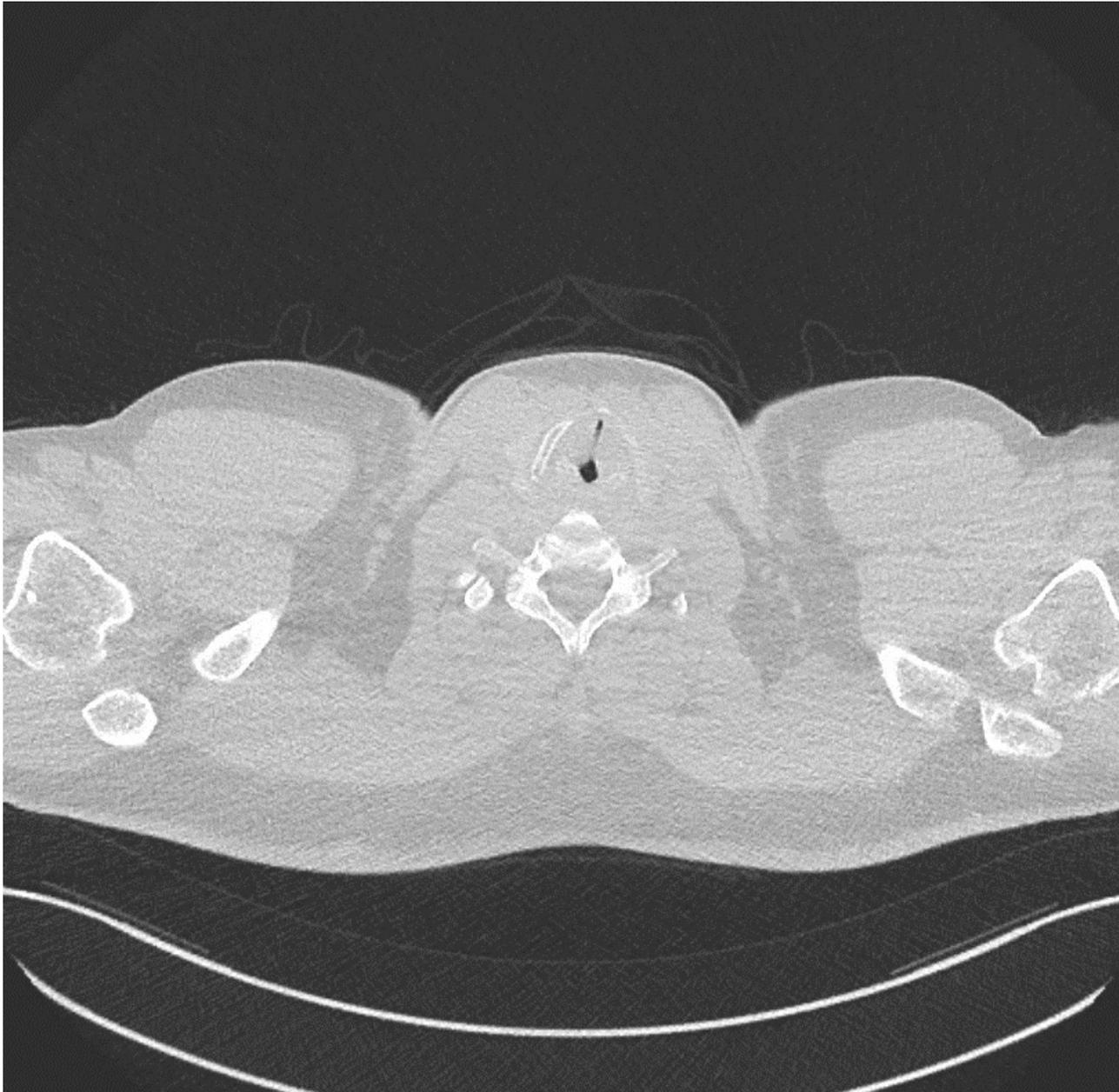
TC Torace 02/2018











TC Torace 12/2021

Somministrazioni settimanali Rituximab (Nov-Dicembre).  
Scalo steroide a 25mg die per sviluppo facies cushingoide.

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

Settembre  
diagnosi  
GPA

Aprile: start  
mantenimento  
con Rituximab.  
EE nella norma.  
Prednisone 10 mg  
Avvio tp  
antiriassorbitiva.

Aprile:  
4° dose di  
mantenimento  
di Rituximab.  
PFR nella  
norma.  
c-ANCA neg.

Gennaio:  
stop  
steroidi

Agosto:  
1° dose di  
mantenimento di  
Rituximab

Agosto:  
4° dose Rituximab

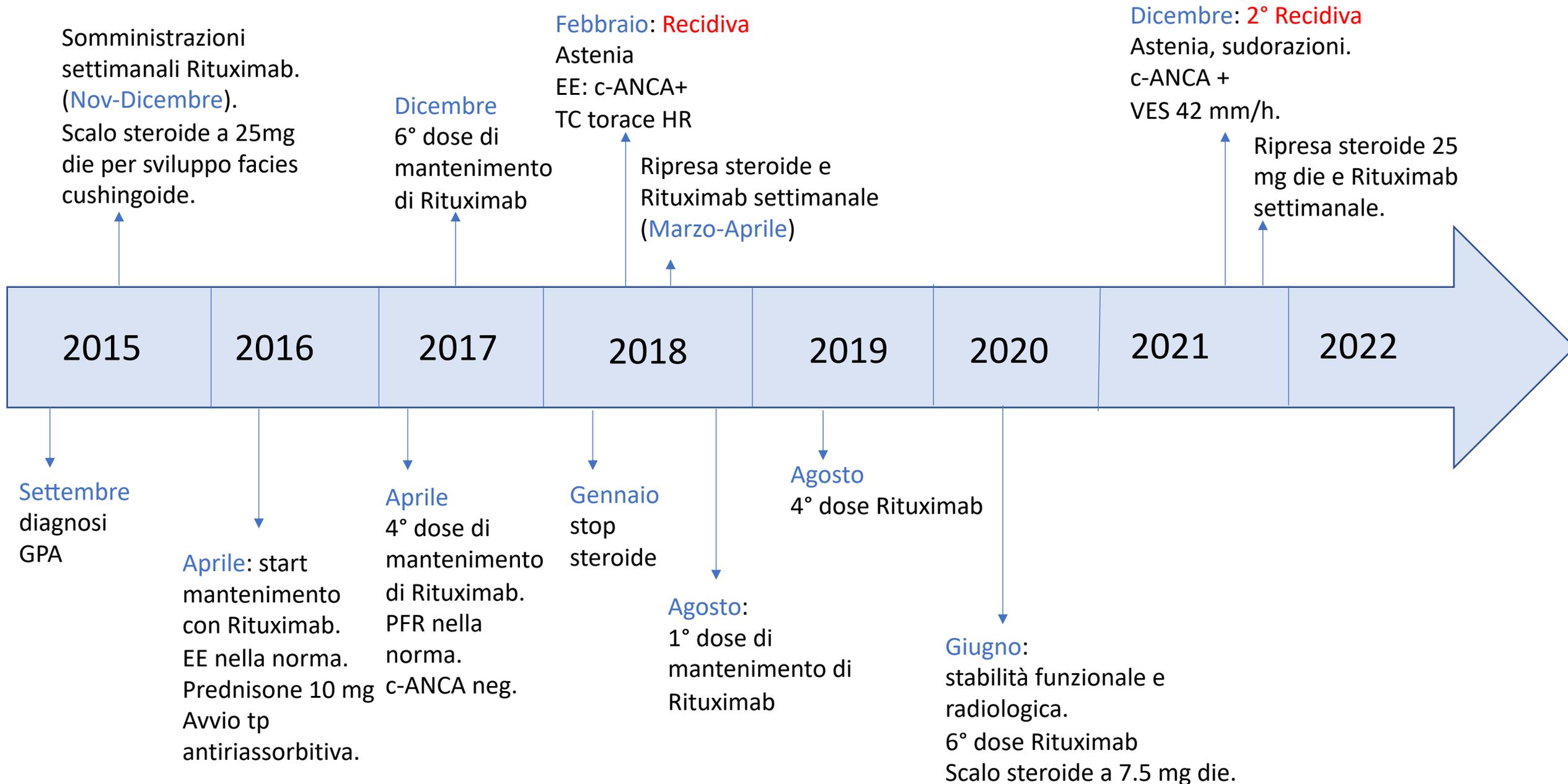
Giugno:  
stabilità funzionale e  
radiologica.  
6° dose Rituximab  
Scalo steroide a 7.5 mg die.

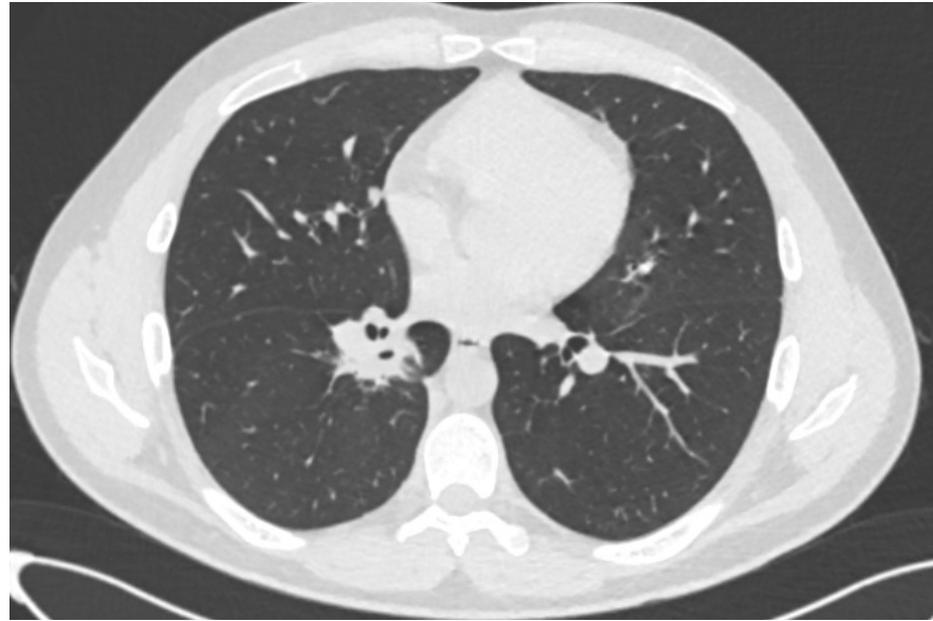
Dicembre:  
6° dose di  
mantenimento  
di Rituximab

Febbraio: **Recidiva**  
Astenia  
EE: c-ANCA+  
TC torace HR

Ripresa steroide e  
Rituximab settimanale  
Marzo-Aprile

Dicembre: **2° Recidiva**  
Astenia, sudorazioni.  
c-ANCA +  
VES 42 mm/h.





TC Torace 03/2022

2° recidiva....

trattamento di mantenimento alternativo?

Grazie per l'attenzione