

# Sindrome pneumo-renale secondaria a vasculite ANCA-associata con quadro suggestivo per poliangioite microscopica

## Pneumo-renal syndrome secondary to ANCA-associated vasculitis with suggestive pattern for microscopic polyangiitis

### Riassunto

La sindrome pneumo-renale è una condizione rara che si caratterizza per la contemporanea presenza di una emorragia alveolare diffusa e di una glomerulonefrite rapidamente progressiva. Rappresenta una complicanza grave e potenzialmente fatale di numerose patologie, di cui alcune ad eziologia autoimmune, come le vasculiti ANCA-associate. La diagnosi è clinica, sierologica, radiologica e biotica. La rapidità di intervento ne condiziona la prognosi, in termini di mortalità e di sequele a lungo termine. Nel caso in oggetto, la paziente è risultata affetta da poliangioite microscopica ed ha presentato un decorso clinico favorevole legato all'avvio precoce della terapia steroidea ed immunosoppressiva sistemica.

### Summary

*Pulmonary-Renal Syndrome (PRS) is a rare clinical feature characterized by the simultaneous presence of diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis. PRS is a serious and sometimes life-threatening complication of several conditions, including systemic autoimmune diseases. The diagnosis is based upon clinical, serological, radiological and histological findings. Early treatment greatly affects on prognosis, improving mortality and long-term sequelae. In our case report, microscopic polyangiitis was diagnosed and the patient showed a favorable clinical course after starting corticosteroid and cyclophosphamide therapy.*

### Descrizione del caso

La paziente, 53 anni, non fumatrice, è giunta alla nostra osservazione per una sintomatologia aspecifica insorta oltre un mese prima del ricovero e caratterizzata da astenia, tosse stizzosa e calo ponderale. All'ingresso il quadro laboratoristico era caratterizzato da severa anemia normocromica-normocitica (Hb 4,5 gr/dL), incremento dell'azotemia (1,5 mg/dL), leucocitosi e aumento degli indici di flogosi (VES, PCR). Alla TC del torace venivano documentate multiple aree di *ground-glass* a distribuzione peri-ilare di sospetta natura flogistica e discreto versamento pleurico sx. Non erano presenti né edemi declivi né compromissione degli scambi gassosi né alterazioni ecocardiografiche. Veniva quindi avviato *work-up* diagnostico per la definizione dell'anemia e del quadro polmonare. Le indagini endoscopiche del distretto gastro-intestinale risultavano negative per

lesioni responsabili di sanguinamento. Il decorso è stato caratterizzato dalla comparsa di lievi episodi emoftoici e dalla persistente tendenza alla anemizzazione.

**Il caso richiedeva un *work-up* diagnostico volto a definire uno stato di grave anemia associato ad interessamento polmonare con multiple aree di *ground-glass* a distribuzione peri-ilare e versamento pleurico sx alla TC torace.**

A pochi giorni dal ricovero, le condizioni cliniche della paziente sono rapidamente peggiorate con comparsa di porpora cutanea agli arti inferiori. Una RX torace (Figura 1) ed una nuova TC torace hanno documentato un drammatico peggioramento del coinvolgimento polmonare. Quest'ultimo si è caratterizzato per un incremento



Maria Grazia Rosa Stella (foto)  
Marcello Cadello  
Mauro Cardillo  
Rosario Squatrito

UOC di Medicina Interna,  
Fondazione Istituto "G. Giglio di  
Cefalù", Cefalù (PA)

### Parole chiave

Sindrome pneumo-renale •  
Emorragia alveolare • Glo-  
merulonefrite • Poliangioite  
microscopica

### Key words

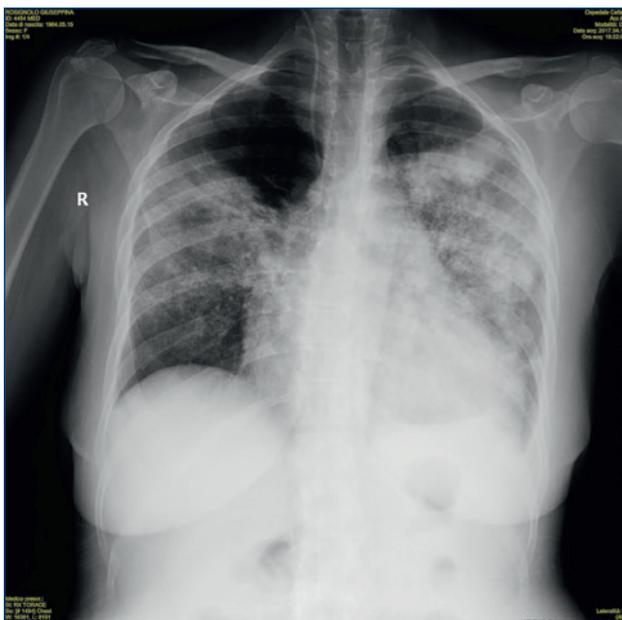
Pulmonary-renal syndrome •  
Alveolar hemorrhage • Glo-  
merulonephritis • Microscopic  
polyangiitis

Ricevuto il 30-3-2018.

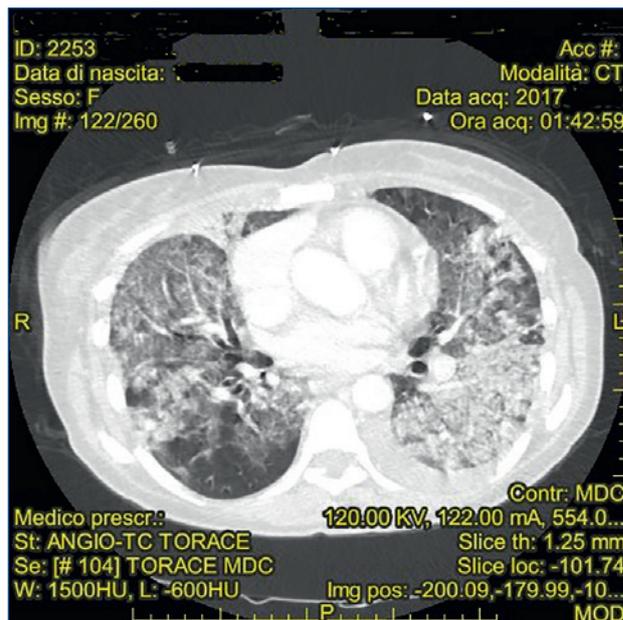
Accettato il 10-7-2018.



Maria Grazia Rosa Stella  
UOC di Medicina Interna,  
Fondazione Istituto "G. Giglio di  
Cefalù"  
contrada Pietra Pollastra  
90015 Cefalù (PA)  
mgstella2002@yahoo.it



**Figura 1.** Addensamenti polmonari bilaterali con risparmio dei campi apicali.



**Figura 2.** Aree a vetro smerigliato, consolidamenti polmonari.

delle aree a vetro smerigliato, per la comparsa *ex novo* di addensamenti di aspetto cotonoso frammisti ad aree di franco consolidamento e per un ulteriore aumento della effusione pleurica sx (Figura 2). Gli scambi respiratori si sono rapidamente deteriorati con insorgenza di una ipossiemia refrattaria ( $PO_2 < 50$ ,  $PCO_2 35$ , pH 7,48 con P/F < 200) che ha necessitato di cicli di CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) alternati ad ossigenoterapia ad alti flussi. La gravità del quadro ha controindicato l'esecuzione di una Fibrobroncoscopia (FBS). La paziente è stata più volte valutata anche dagli anestesisti. Nell'ipotesi di una polmonite nosocomiale è stata avviata terapia con carbapenemico (meropenem 1gr x 3 ev) e glicopeptide (vancomicina 1 gr x 2 ev). Contestualmente si è presentato un peggioramento della funzionalità renale che si è manifestato con ipercreatinemia (1,5 vs 2,7 mg/dL), microematuria, proteinuria (> 2 gr/24 h), sedimento urinario attivo. Facendo una epicrisi del caso in oggetto, abbiamo ipotizzato una emorragia alveolare diffusa (*Diffuse Alveolar Hemorrhage*, DAH) in corso di vasculite sistemica vs un'alveolite emorragica da sindrome di Goodpasture. Gli esami sierologici hanno documentato una positività per ANCA *pattern* perinucleare con specificità anti-MPO ed una negatività degli anticorpi anti-membrana basale glomerulare. Si è quindi deciso di intraprendere una terapia immunosoppressiva con 3 boli iniziali da 1 gr di metilprednisolone endovena, seguiti da un bolo di ciclofosfamide al dosaggio di 0,8 gr/m<sup>2</sup>, proseguendo quindi con prednisone alla dose giornaliera di 1 mg/kg. All'avvio della terapia si è osservata una graduale stabilizzazione clinica con progressiva riduzione della dispnea e della ipossiemia ( $FiO_2$  al 60% vs  $FiO_2$  al 35%). I valori della funzionalità renale sono rientrati (2,7 vs 1,7 mg/dL). In considerazione del decondizionamen-

to globale e della potenziale evolutività fibrotica dell'emorragia, è stata posta indicazione a prosecuzione di trattamento immunomodulatore con steroide e ciclofosfamide con un secondo bolo a distanza di 30 giorni ed a ciclo di riabilitazione respiratoria di tipo intensivo.

## Discussione

La Sindrome Pneumo-Renale (SPR), definita dalla combinazione della emorragia alveolare diffusa e della glomerulonefrite acuta, non è una singola entità, ma è la conseguenza di numerose patologie, tra cui alcuni disordini autoimmuni, come le vasculiti ANCA-associate (PAM, GPA, EGPA), la sindrome di Goodpasture ed il LES (Lupus Eritematoso Sistemico)<sup>1,2</sup>.

**La sindrome pneumo-renale, definita dalla combinazione della emorragia alveolare diffusa e della glomerulonefrite acuta, non è una singola entità, ma è la conseguenza di numerose patologie.**

La trattazione sistematica della SPR è poco frequente, probabilmente per la rarità della condizione. I lavori pubblicati in letteratura descrivono casistiche fondate su numeri esigui e la maggior parte delle segnalazioni proviene dai paesi asiatici, in cui la diffusione di malattie autoimmuni ANCA-associate ha la maggiore incidenza. La diagnosi iniziale può essere complessa ed un numero significativo di pazienti peggiora rapidamente e richiede l'ammissione in reparti di terapia intensiva. Esistono delle similitudini di presentazione con patologie come le polmoniti, l'EPA (Edema Polmonare Acuto), l'ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndro-*

me) <sup>3</sup>. La presenza, tuttavia, di alcune caratteristiche cliniche come la porpora, il sedimento urinario attivo, le artralgie, le mialgie, l'ischemia cerebrale, le mononeuriti, l'anemizzazione, le sinusiti, debbono suggerire diagnosi alternative, come quella della SPR <sup>3</sup>. Si tratta di una sindrome secondaria a numerose cause, la maggioranza delle quali è di origine non immunologica, tra cui le più frequenti sono le cardiopatie strutturali, come la stenosi mitralica e l'insufficienza del ventricolo sx, le infezioni, i farmaci, i disordini coagulativi, l'inalazione di cocaina. L'emorragia alveolare è usualmente definita dalla presenza, all'*imaging*, di infiltrati polmonari, senza cause apparenti, ma con almeno una delle seguenti caratteristiche: emottisi, incremento della capacità della diffusione alveolo-capillare del CO (D<sub>LCO</sub>), evidenza endoscopica di emorragia alveolare, rapida anemia. Un incremento del 30% della D<sub>LCO</sub> rispetto al basale è altamente suggestivo di alveolite emorragica. Questo test ha lo svantaggio di non poter essere eseguito nei pazienti critici. La TC del torace ad alta risoluzione in corso di DAH documenta un aspetto a vetro smerigliato quale espressione del coinvolgimento alveolare. Gli infiltrati si presentano sfumati con relativo risparmio degli apici e dei seni costo-frenici, e hanno una distribuzione peri-ilare o predominano nei campi medio-basali <sup>4</sup>. Episodi ricorrenti di emorragia possono essere responsabili di un ispessimento interstiziale di tipo reticolare con tendenza all'*honeycombing*. Tra le indagini diagnostiche, la FBS è fondamentale per confermare la diagnosi di emorragia alveolare, escludere fonti di sanguinamento provenienti dalle vie aeree e/o altre patologie, come le infezioni. Dal punto di vista microscopico è caratteristico il riscontro di macrofagi carichi di emosiderina, quale indice di sanguinamento verificatosi da almeno 48 ore. Nel caso in oggetto, l'appropriato *setting* ci ha consentito di ipotizzare con elevato grado di confidenza la diagnosi di Poliangiote Microscopica (PAM).

**La poliangiote microscopica è una vasculite sistemica necrotizzante non granulomatosa ad interessamento elettivo dei vasi di calibro microscopico, la cui età media di insorgenza è di 50-60 anni.**

Si tratta di una vasculite sistemica necrotizzante non granulomatosa ad interessamento elettivo dei vasi di calibro microscopico (arteriole, capillari, venule), la cui età media di insorgenza è di 50-60 anni. Rappresenta la seconda causa di emorragia alveolare tra le vasculiti, dopo la Granulomatosi con Poliangiote (GPA). Si manifesta con emottisi che possono variare da striature ematiche, ad emorragie alveolari clinicamente silenti che possono essere sospettate solo per la progressiva anemia a franca emottisi <sup>5</sup>. La DAH, quando presente ed indipendentemente dalla patologia di base, è causa di un elevato rischio di morbidità e mortalità. Nelle diverse casistiche è riportato

che questa possa verificarsi nel 12-29% dei pazienti ed è da ricondurre nella maggior parte dei casi ad un processo di capillarite polmonare <sup>6</sup>.

**Caratteristico della PAM è il riscontro degli anticorpi contro gli antigeni citoplasmatici dei neutrofili.**

Caratteristico della PAM è il riscontro degli anticorpi contro gli antigeni citoplasmatici dei neutrofili; si tratta generalmente di p-ANCA (a fluorescenza perinucleare) con specificità anti-MPO, il cui livello, oltre ad avere valore diagnostico, è correlato alle fasi di attività della malattia. La diagnosi può essere supportata dalla biopsia renale, cutanea, raramente dalla polmonare. Nell'ambito delle *small-vessel vasculitis*, la PAM deve essere distinta dalle altre due forme ANCA-associate e cioè dalla GPA (ex Granulomatosi di Wegener) e dalla Poliangiote Granulomatosa con Eosinofilia (EGPA - Sindrome di Churg Strauss), con le quali è accomunata da caratteristiche simili, quali il frequente interessamento polmonare e renale, la frequente associazione con gli ANCA e l'ottima risposta alla ciclofosfamide. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente del 74-91%, del 45-76% e del 60-97% <sup>7</sup>. Le lesioni polmonari della GPA sono principalmente caratterizzate da noduli escavati, mentre nella EGPA prevalgono una sintomatologia asmatica ed un coinvolgimento renale che raramente assumono le caratteristiche di una glomerulonefrite rapidamente progressiva. Una *review* retrospettiva sulla *imaging* di 51 pazienti affetti da PAM ha dimostrato che le manifestazioni TC del coinvolgimento polmonare erano rappresentate nel 97% dei casi da *ground-glass*, nel 78% dei casi da consolidamenti, nel 51% dei casi da ispessimento della trama bronco-vasale e nel 37% dei casi da *honeycombing* <sup>8</sup>.

## Conclusioni

La rarità della SPR e l'assenza di *trial* clinici su larga scala rendono la diagnosi difficile e richiedono una collaborazione e/o presa in carico da parte di specialisti con *expertise* in patologie autoimmuni sistemiche.

**La rarità della SPR e l'assenza di *trial* clinici su larga scala rendono la diagnosi difficile e richiedono una collaborazione e/o presa in carico da parte di specialisti con *expertise* in patologie autoimmuni sistemiche.**

Gli approcci terapeutici sono promettenti. Le attuali raccomandazioni per il trattamento delle vasculiti ANCA-associate raccomandano per la fase di remissione-induzione, con livello di evidenza A, la combinazione dei glucocorticoidi associati alla ciclofosfamide, sia per la GPA che per la PAM <sup>7</sup>. La plasmaferesi è una opzio-

ne terapeutica indicata nei pazienti con grave insufficienza renale nei quali migliora la prognosi riducendo la progressione verso l'insufficienza *end-stage* e nei casi di severa emorragia alveolare <sup>7</sup>.

## Bibliografia

- 1 Brusselle GG. *Pulmonary-renal syndrome*. Acta Clin Belg 2007;62:88-96.
- 2 Naticchia A, Sicignano LL, Ferraro PM. *Sindromi pneumo-renali*. G Ital Nefrol 2011;28:57-63.
- 3 McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, et al. *Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians*. Respir Med 2011;105:1413-21.
- 4 Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. *Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management*. Curr Rheumatol Rep 2003;5:107-15.
- 5 Ioachimescu OC, Stoller JK. *Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause*. Cleve Clin J Med 2008;75:258, 260, 264-265, 271-272, 274-275, 279-280.
- 6 Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. *Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start?* Arthritis Rheum 2003;49:709-15.
- 7 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. *EULAR-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis*. Ann Rheum Dis 2016;75:1583-94.
- 8 Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. *Thoracic manifestation of MPO-ANCA disease: CT finding in 51 patients*. J Comput Assist Tomogr 2004;28:710-6.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



## BRonchoscopic Emphysema Advanced THerapy

Breath Group is a Network of selected Centers performing Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) in patients with severe emphysema

[www.breathgroup.eu](http://www.breathgroup.eu)



**registry**  
REGISTRY

23 Italian Centers committed to collect data on patients undergoing BLVR



**literature**  
LITERATURE

Download scientific production on BLVR



**expert**  
ASK THE EXPERT

Ask for the second opinion of Medical Experts



**tutorial**  
TUTORIAL

Watch videos on BLVR techniques and the Breath Group community

Centro Studi AIPO



Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590352 - Fax +39 02 67382337  
aipocentrostudi@aiporicerche.it - www.aiporicerche.it

 **aiponet**  
Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana  
aiposegreteria@aiporicerche.it  
www.aiponet.it

seguici su   