



II. INTERNÍ
GASTROENTEROLOGICKÁ
KLINIKA

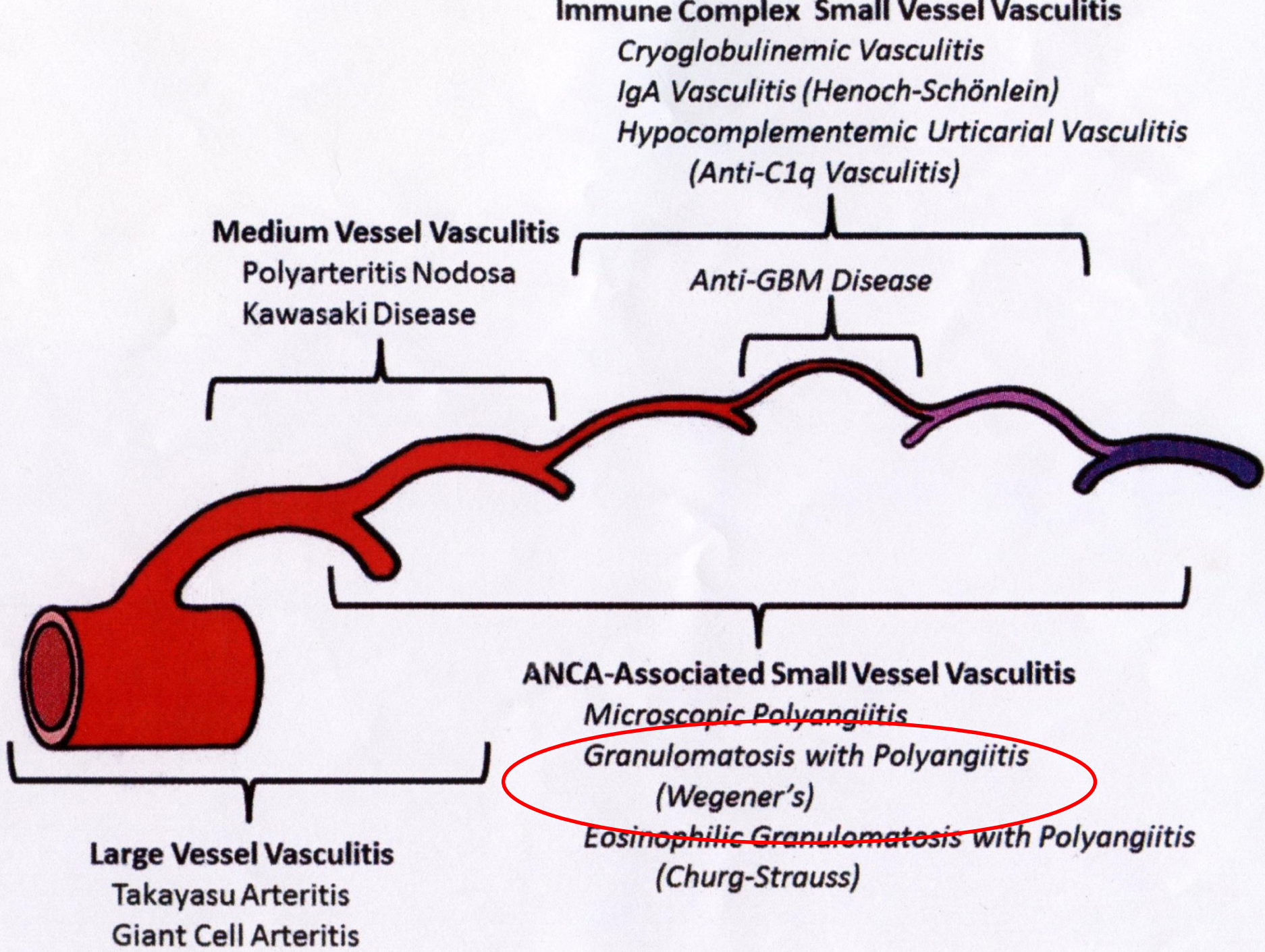


Vzájemné vztahy infekční endokarditídy a granulomatózy s polyangitidou

Soukup T, Bělobrádková M, Bělobrádek Z, Maňák J, Jakl M, Rozkoš T

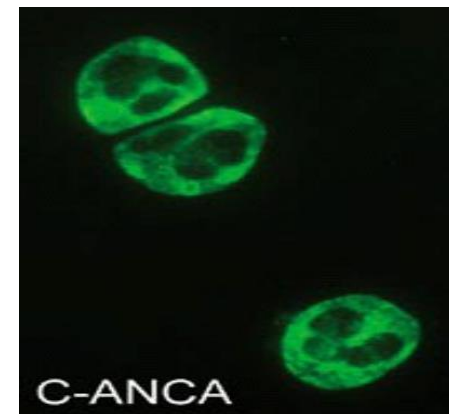
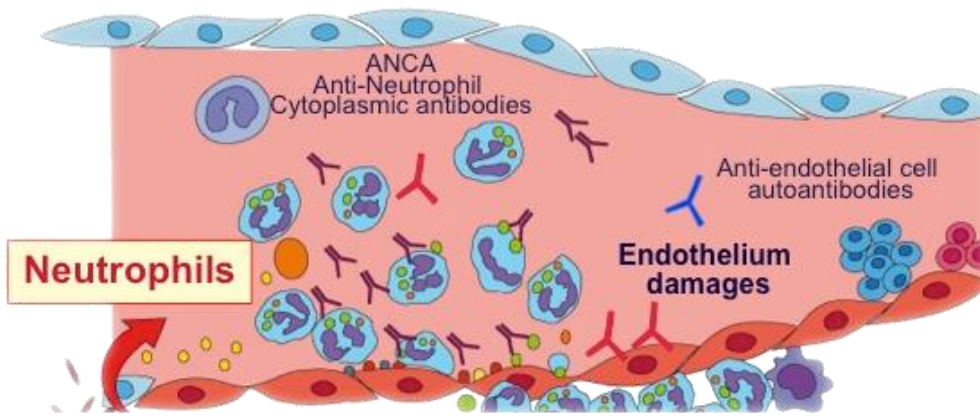
II. interní gastroenterologická klinika FN Hradec Králové

Lékařská fakulta UK v Hradci Králové



Granulomatóza s polyangiitidou (GPA)

- Chronická systémová nekrotizující vaskulitida malých cév charakterizovaná **granulomatózními lézemi**, potenciálně v kterémkoliv orgánovém systému (typická triáda - nos, plíce, ledviny), s tendencí k relapsům u 50 % pacientů
- Patří mezi tzv. **ANCA asociované vaskulitidy**, s pozitivitou „**typických**“ ANCA protilátek (cANCA – proteináza 3) u 85-90 % pacientů
- **ANCA** (anti-neutrophil cytoplasmic antibody)



<http://cochin.inserm.fr>
www.laboratoire.agel.cz/klinicke-laboratoire/...a.../anca-autoprotilatky.pdf

Výskyt ANCA autoprotilátek

TABLE 3
Antibody Findings
in Pauciimmune Disease

	Microscopic Polyangiitis	Wegener Granulomatosis	Churg-Strauss Syndrome
Proteinase-3-ANCA (c-ANCA)	40%	75%	10%
Myeloperoxidase-ANCA (p-ANCA)	50%	20%	60%
Negative	10%	5%	30%

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; c-ANCA, ANCA with a cytoplasmic distribution; p-ANCA, ANCA with a perinuclear distribution.

Epidemiologie a etiologie GPA

- Prevalence 3-6 pacientů na 100 000 obyvatel
- Roční incidence 7 nových případů na 100 000 obyvatel
- Častěji postihuje muže, obvykle mezi 40. - 60. rokem života
- Etiologie neznámá, souhra vnitřních (**genetika**) a vnějších faktorů – **infekce**, léky (tyreostatika), kokain, heroin, uhlovodíky v barvách a lepidlech, rtuť, křemenný prach

Projevy GPA

- **Horní cesty dýchací** (chronická rýma, epistaxe, sinusitida)
- **ORL oblast** (otitida, zánět zevního zvukovodu, mastoiditida, subglotická stenóza)
- **Dolní cesty dýchací** (kašel, hemoptýza, bolesti na hrudi, pneumothorax, difúzní alveolární hemoragie DAH)
- **Ledviny** (rychle progredující glomerulonefritida (RPGN) se srpkou - nekrotizující GN), u 75-80% pacientů
- **Celkové příznaky** – únava, slabost, hubnutí, febrilie

Projevy GPA

- **Oči** (episkleritida , kojunktivitida, korneální vředy, retinální vaskulitida, protruze bulbu)
- **CNS, PNS** (mononeritis multiplex)
- **Gastrointestinální trakt** (bolesti břicha s krvácením, průjmy, ulcerace až perforace střeva)
- **Kůže** (purpura)
- **Artralgie, myalgie**
- **Postižení srdce**

Postižení srdce u GPA

- Vzácné, výskyt u **3-20 %** pacientů s GPA, ale řada případů je subklinická
- Perikarditida (50%)
- Infiltrace koronárních arterií (50%) s následkem infarktu myokardu (11%)
- Fokální myokarditida (25%)
- Postižení převodního systému (17%)
- **Postižení endokardu v podobě ztlustění chlopní či vegetací (21%), snadno zaměnitelné za infekční endokarditidu (IE)!**

McGeoch L., et al. ,J Rheumatol., 2015

Goodfield N. E., et al., British heart journal, 1995

Forstot J., et al., Seminars in arthritis and rheumatism, 1980

Kazuistika - žena

- Žena, 36 let, ošetřovatelka v DD
- RA: matka a sestra: asthma bronchiale, syn: atopický exém
- OA: dosud bez chorob, bez medikace
- 12/2013 – hospitalizovaná pro protrahovaný febrilní stav se zánětem v ORL oblasti

Kazuistika - žena

- Lab.: leuko 10 tis., CRP 86 g/l, FW 77/116, mírná hematurie a proteinurie 0,37 g/24 hod bez renální insuficience
- Ter.: provedena levostranná mastoidektomie – histologie nevýtěžná, kultivace negat., zvýšené cANCA PR3/ELISA (91 IU/ml)
- KO: intermitentně febrilie, bolesti všech kloubů, suchý kašel a bolesti na hrudi

Kazuistika - žena

- HRCT plic - hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek a obraz opacit mléčného skla
- Na bronchoskopii obraz **difúzní alveolární hemoragie (DAH)**, kultivace z BAL negativní
- Transtorakální echo srdce (TTE), HK negativní
- Vyslovena suspekce na **ANCA-asociovanou vaskulitidu**

HRCT plic



Kazuistika - žena

- HRCT plic - hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek a obraz mléčného skla
- Na bronchoskopii obraz **difúzní alveolární hemoragie (DAH)**, kultivace z BAL negativní.
- Transtorakální echo srdce (TTE), HK negativní
- Vyslovena suspekce na **ANCA-asociovanou vaskulitidu**

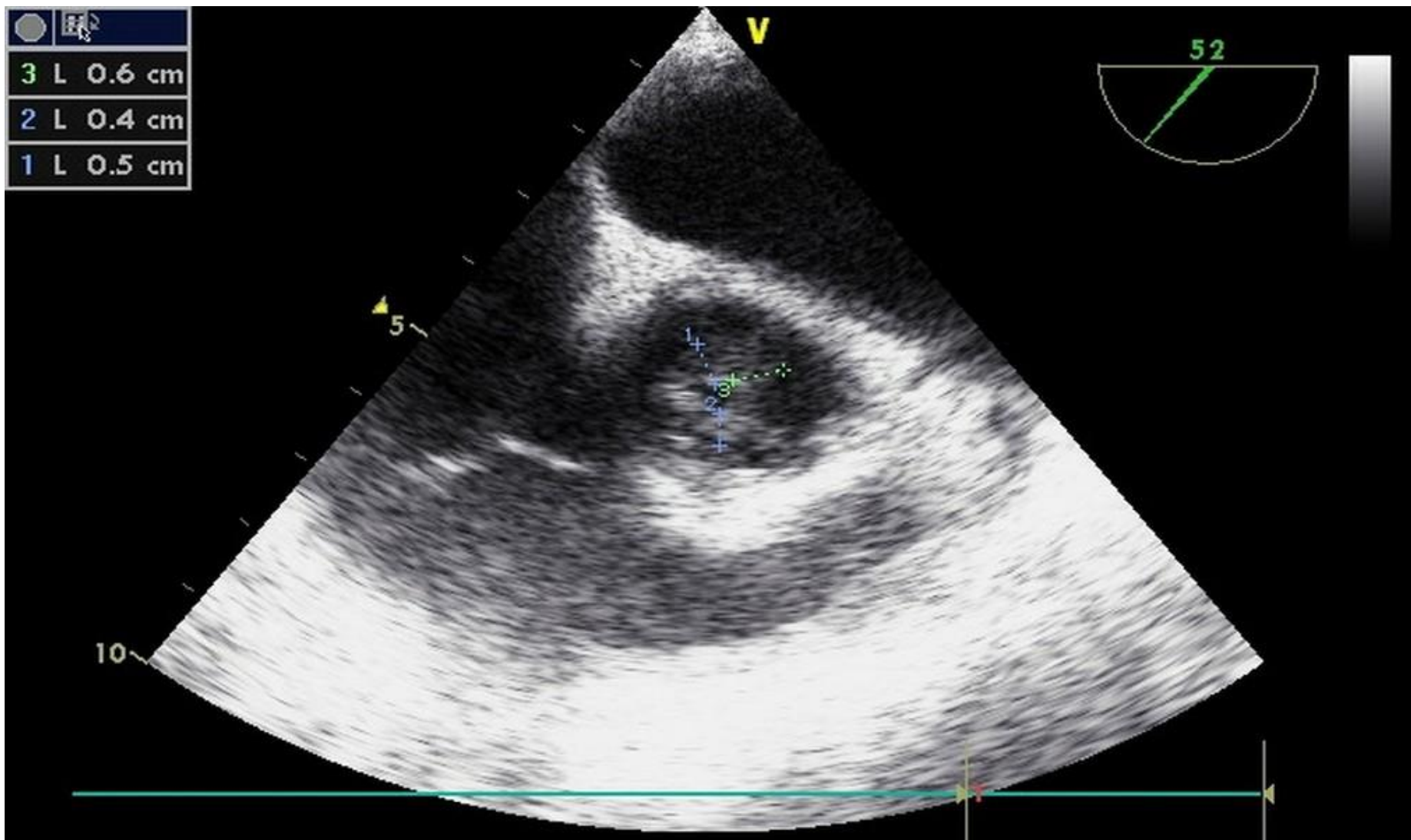
Kazuistika - žena

- 1/2014 podána série 5 infusí metylprednisolonu 1000 mg, nasledovaná pulzy cyklofosfamidu 1000 mg v odstupu měsíce
- Po 4. pulzu cyklofosfamidu (3/2014) znovu hospitalizována pro zhoršení stavu
- Lab.: CRP 180 g/l, FW 105/134, leuko 13 tis, prokalcitonin v normě

Kazuistika - žena

- TEE: vegetace na mitrální a aortální chlopni
- HK negativní
- Vzestup ANCA PR3 106 IU/ml – stále ještě uvažováno o ANCA vaskulitidě s postižením srdce, podány imunoglobuliny (100 g)
- Zároveň pro podezření na IE, zahájena ATB terapie na neznámé agens

TEE – vegetace na aortální chlopní



Kazuistika - žena

- TEE: vegetace na mitrální a aortální chlopni
- **HK negativní**
- Vzestup ANCA PR3 106 IU/ml – stále ještě uvažováno o ANCA vaskulitidě s postižením srdce, podány imunoglobuliny (100 g)
- Zároveň pro podezření na IE, zahájena ATB terapie na neznámé agens

Kazuistika - žena

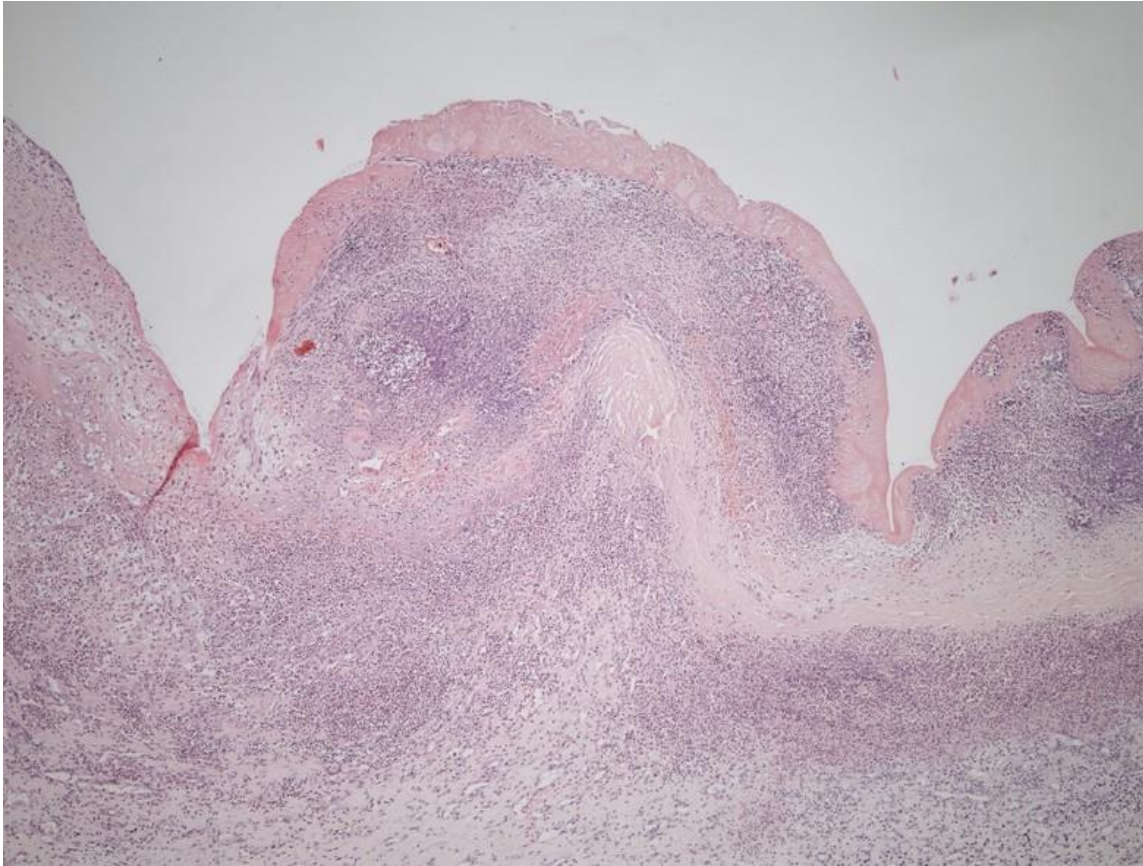
- Následně z HK *Staphylococcus hominis*
- Vzhledem k progresi sepse, přibývání periferních embolizací a známky srdečního selhání, indikována urgentní náhrada aortální chlopně mechanickou protézou (4/2014)
- Histologie z chlopně – obraz IE
- Na JIP opakovaně sepse, renální selhání, krvácení do dýchacích cest a mozku
- Exitus letalis po 9 měsících od začátku onemocnění (8/2014)



Kazuistika - žena

- Následně z HK *Staphylococcus hominis*
- Vzhledem k progresi sepse, přibývání periferních embolizací a známky srdečního selhání, indikována urgentní **náhrada aortální chlopně mechanickou protézou** (4/2014)
- Histologie z chlopně – **obraz IE**
- Na JIP opakovaně sepse, renální selhání, krvácení do dýchacích cest a mozku
- Exitus letalis po 9 měsících od začátku onemocnění (8/2014)

Histologie aortální chlopně



Vegetace tvořená fibrinem s hnisavou sekrecí, místy absedující s ložisky nekrózy. V okolí histiocytární reakce až granulomatozního charakteru.

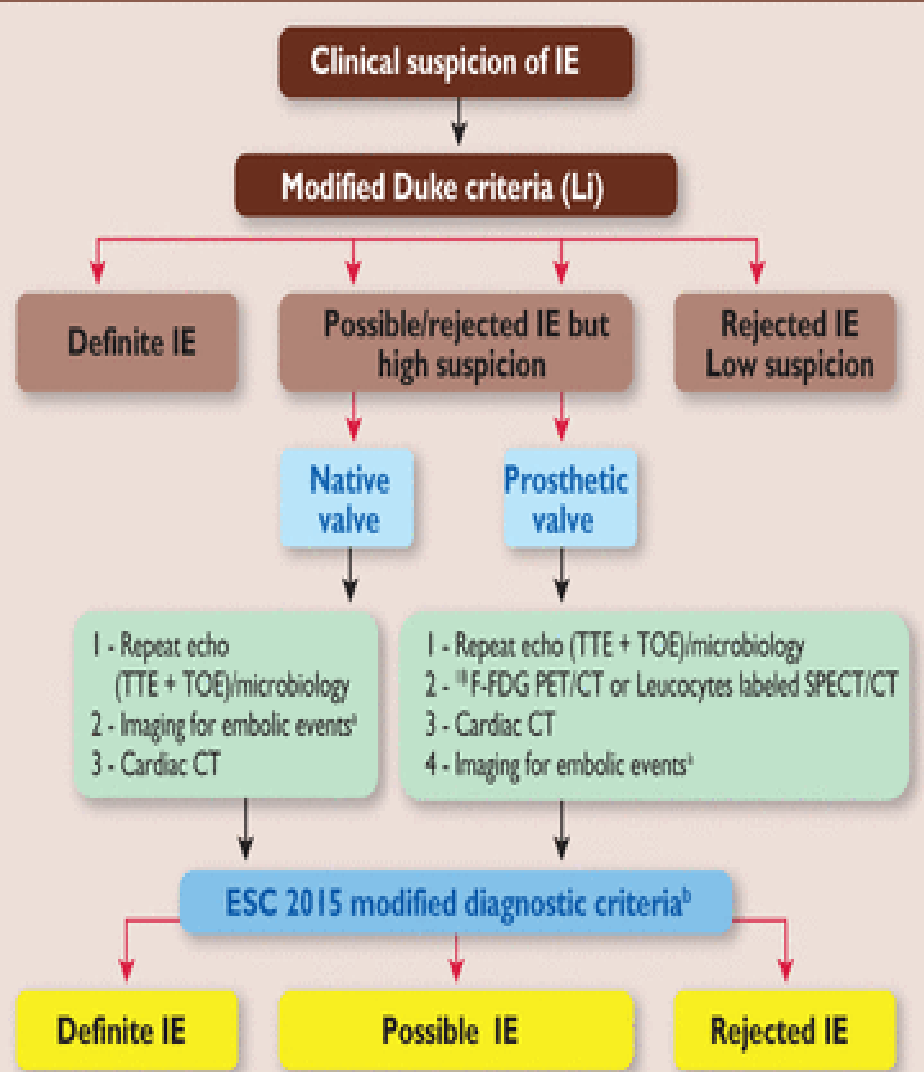
Kazuistika - žena

- Následně z HK *Staphylococcus hominis*
- Vzhledem k progresi sepse, přibývání periferních embolizací a známky srdečního selhání, indikována urgentní náhrada aortální chlopně mechanickou protézou (4/2014)
- Histologie z chlopně – obraz IE
- Na JIP opakovaně sepse, renální selhání, krvácení do dýchacích cest a mozku
- Exitus letalis po 9 měsících od začátku onemocnění (8/2014) – septický šok s MOS, infekční endokarditída u GPA

Major criteria
<p>1. Blood cultures positive for IE</p> <p>a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK</i> group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or <p>b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or <p>c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $>1:800$</p>

<p>2. Imaging positive for IE</p> <p>a. Echocardiogram positive for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. <p>b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.</p> <p>c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.</p>

Minor criteria
<p>1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use.</p> <p>2. Fever defined as temperature $>38^\circ\text{C}$.</p> <p>3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions.</p> <p>4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor.</p> <p>5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.</p>



CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; IE = infective endocarditis; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computerized tomography; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiography.
¹May include cerebral MRI, whole body CT, and/or PET/CT.
^bSee Table 14.

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

- Základním kamenem pro diagnózu IE zůstává ultrazvuk (UZ) srdce, pozitivní hemokultury (HK) a klinické znaky (teplota, septické emboly v plicích, CNS, slezině, glomerulonefritida,)
- Senzitivitu původních Duke kritérií (asi 80%) zvyšují moderní zobrazovací metody (MRI, kardioCT, PET/CT) ve sporných případech (např. časná diagnóza IE u chlopenních náhrad, pacemakeru, ICD, negativní HK, nejasný nálezn na UZ)

Výskyt ANCA u prolongovaných infekcí

- Bakteriálních (streptokokové, stafylokokové, tuberkulóza, lepra)
- Virových (HCV, HIV, parvovirus B19)
- Protozoárních (malárie)
- Dle studie Mahr. A spol (2014)
u 109 pacientů s IE byla prevalence ANCA
18%..ANCA/PR3 6%
- Přítomnost ANCA u IE je vysvětlována jako výsledek nespecifické hyperimunitní protilátkové odpovědi

ANCA a IE

- IE ANCA pozitivní (s pozitivní hemokulturou)
- IE ANCA pozitivní/negativní s **negativní hemokulturou - diagnostický problém!**

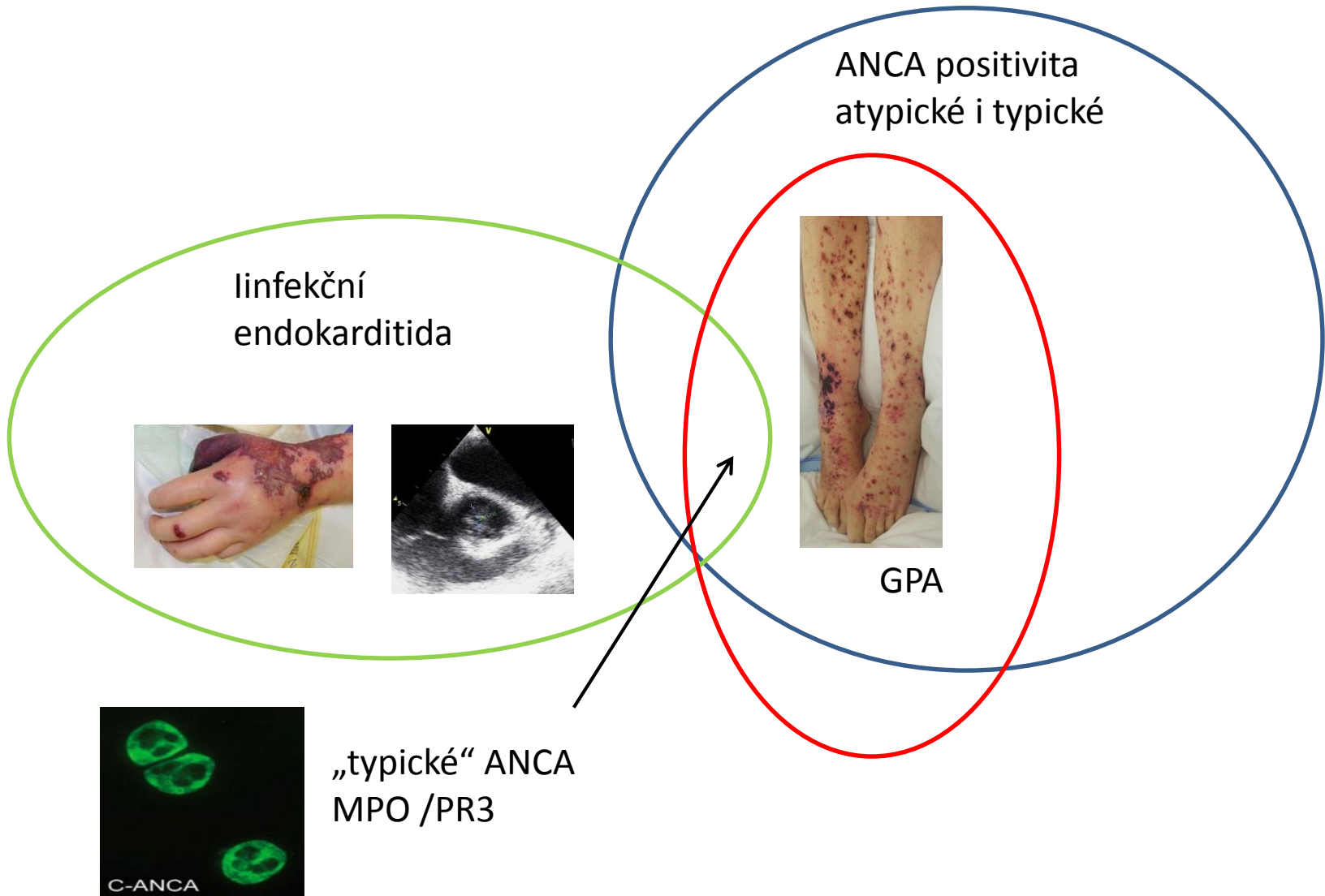
(IE s negativní hemokulturou tvoří 31 % případů s IE)

- **V diferenciální diagnostice může jít o GPA s postižením srdce a diametrálně odlišnou imunosupresivní terapií!**

Projevy IE společné s GPA

- ANCA +
- Celkové příznaky – únava, slabost, hubnutí, febrilie
- Vegetace na chlopních, srdeční šelest, 25 % pacientů má v době diagnózy emboligenní komplikace
- Plíce – septické emboly
- Ledviny – glomerulonefritida ze septických embolů či z ukládání imunokomplexů
- Oči – Rothovy skvrny, embolizace do a. centralis retinae
- Kůže – purpura, Oslerovy nodosity
- Artralgie

Vzájemné vztahy IE, ANCA vaskulitid a ANCA protilátek



Závěr

- GPA lze snadno zaměnit za IE a naopak
- Vzájemná potenciace obou jednotek
- Tzv „typické“ ANCA = PR3, MPO
- V diagnostice GPA/(IE) je nutno postupovat rychle s následnou život/orgány zachraňující léčbou (plíce – DAH, ledviny)
- Riziko fatálního omylu
- Senzitivitu a specificitu pro obě dg. zvyšují moderní zobrazovací metody (echokardiografie TEE, CT, PET/CT, MR srdce)