



## Εντερίτιδα και κυστίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου



Αναστάσιος Εσκιτζής  
Ειδικευόμενος Ρευματολογικής Κλινικής ΠΑΓΝΗ  
Χανιά 10 Νοεμβρίου 2018

# Ατομικό Αναμνηστικό

- **Κ. Β.**, γυναίκα 47 ετών
- **A/α:**
  - **Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο** από το 1996
    - μη διαβρωτική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, αρθροπάθεια Jaccoud
    - αγγειίτιδα μικρών αγγείων με δερματικά έλκη κάτω άκρων
    - ANA (+) 1:1280 διάχυτο πρότυπο, anti-dsDNA (+), ENA (+), anti-Sm (+), anti-RNP (+), anti-SSA (+), χαμηλά επίπεδα C3, C4
- Αγωγή: hydroxychloroquine 400mg/d
- Χωρίς παρακολούθηση τα τελευταία έτη
- Προηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή:
  - azathioprine
  - mycophenolate mofetil (για την αγγειίτιδα)

# Παρούσα Νόσος

Από μηνός εμφάνιση:

- **δυσουρίας** που δεν ανταποκρίνεται σε αντιβιοτική αγωγή για κυστίτιδα
- **διαρροιών** και **εμέτων**
- **οιδημάτων** κάτω άκρων

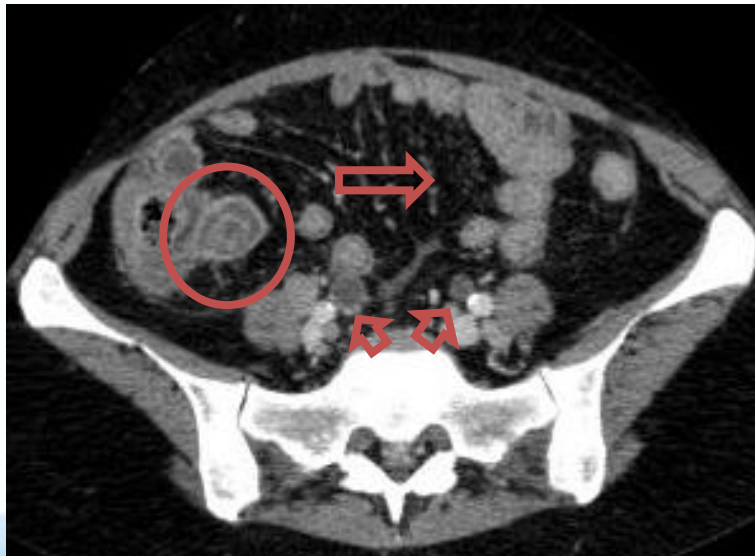
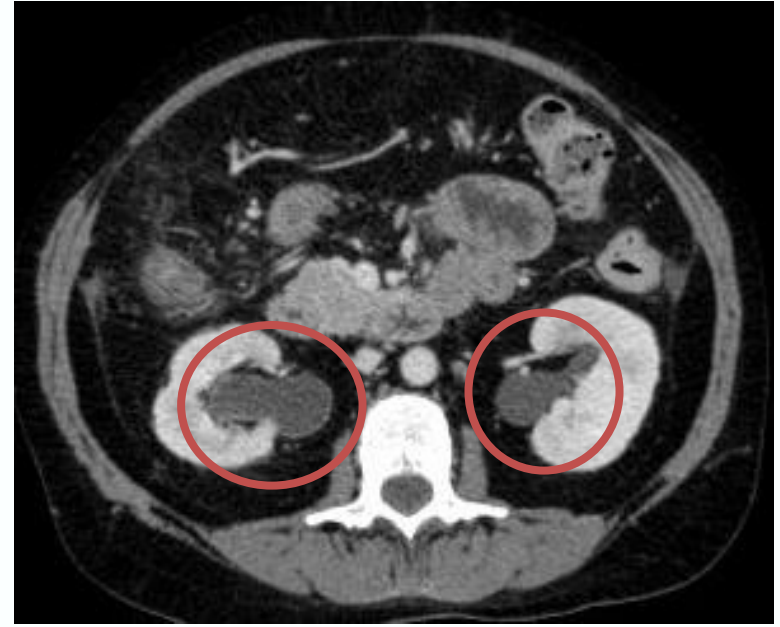
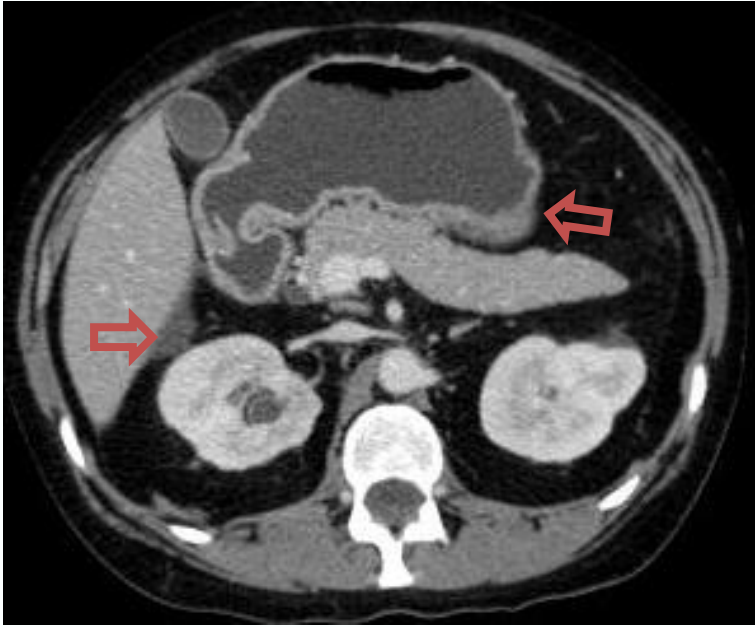
Εργαστηριακός έλεγχος:

- ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (**Hb 11g/dL, Hct 34%**)
- μικρή αύξηση **SGOT, SGPT, γGT, ALP** (~1,5 x ULN)
- μέτρια αύξηση LDH ~500U/L
- υπολευκωματιναιμία (**2,8g/dL**)
- χαμηλά επίπεδα C3, C4,
- εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο (**TKE ~60mm/h, CRP 10 x ULN**)

# Περαιτέρω παρακλινικός έλεγχος

- Καλλιέργεια – παρασιτολογική κοπράνων: (-)
- Άμεσο παρασκεύασμα κοπράνων: 2 πυοσφαίρια
- Γενική ούρων: ~5 ερυθρά κοπ, ~15 πυοσφαίρια κοπ, λεύκωμα +++
- Λευκωματουρία σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου **3,6g/24h**
- Ίζημα ούρων:
  - σπάνια σπειραματικά ερυθρά, αρκετά πυοσφαίρια, λίγοι μικτοί κύλινδροι με επιθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα
  - **διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα (;)**
- Καλλιέργεια ούρων (-)
- Υπερηχογράφημα άνω – κάτω κοιλιάς:
  - **Ασκιτικό υγρό**
  - **Διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος άμφω**
  - **Μικρό μέγεθος ουροδόχου κύστης, χωρίς υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση**

# Αξονική τομογραφία άνω – κάτω κοιλιάς



# Ενεργά προβλήματα

- εκτεταμένη εντερίτιδα
- προσβολή αποχετευτικής μοίρας ουροποιητικού συστήματος
  - χωρίς ορατό κώλυμα
- πιθανή διαμεσοσωληναριακή νεφρική βλάβη με λευκωματουρία επιπέδου νεφρωσικού συνδρόμου
- ορολογική ενεργότητα ΣΕΛ (χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος)
- εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο

## Διαφορική διάγνωση

- ισχαιμία;
- λοίμωξη;
- ιδιοπαθές φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου;
- εκδήλωση του ΣΕΛ;

# Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

- **Γαστρεντερικά συμπτώματα** εμφανίζονται σε ~50% των ασθενών με ΣΕΛ, αλλά συνήθως οφείλονται σε άλλες αιτίες εκτός από το νόσημα:
  - λοιμώξεις
  - ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων
  - συνυπάρχουσα πάθηση γαστρεντερικού συστήματος
- Ομοίως τα **συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα** οφείλονται στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων σε ουρολοίμωξη, λιθίαση, υπερπλασία προστάτη, προστατίτιδα.
- Η άμεση προσβολή του εντέρου από το ΣΕΛ είναι σπάνια, και ακόμα σπανιότερη είναι η προσβολή της ουροδόχου κύστης.



# Εντερίτιδα του λύκου - Ορισμός

## BILAG2004 INDEX GLOSSARY

63. Lupus enteritis or colitis

vasculitis or inflammation of small or large bowel with supportive imaging &/or biopsy findings

- Ο όρος «εντερίτιδα του λύκου» (lupus enteritis) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα προσβολής του γαστρεντερικού σωλήνα με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.



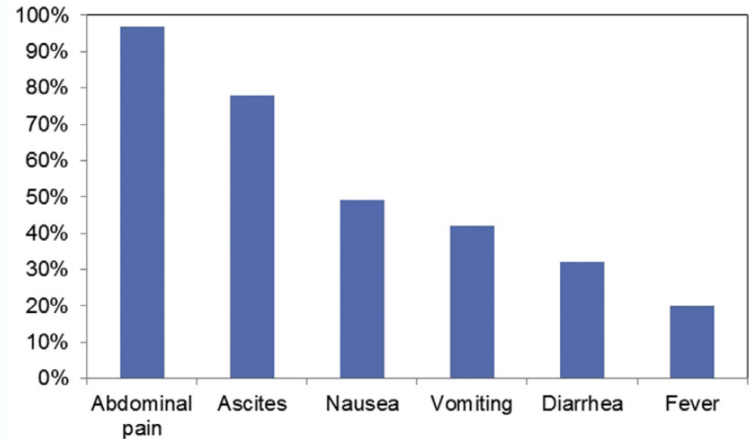
# Εντερίτιδα του λύκου – Φάσμα εκδηλώσεων

## 3 κύριες παθοφυσιολογικές οντότητες:

- **μεσεντέριος αγγειίτιδα του λύκου (lupus mesenteric vasculitis)**
  - νεκρωτική αγγειίτιδα με διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με ενεργοποίηση συμπληρώματος
  - σε λίγες περιπτώσεις: θρομβώσεις σε διάφορες αγγειακές περιοχές (πολυτμηματική προσβολή)
  - συνήθως: νήστιδα, ειλεός
- **ψευδοαπόφραξη του εντέρου (intestinal pseudo-obstruction)**
  - μη αποτελεσματικός περισταλτισμός του γαστρεντερικού σωλήνα
  - συχνότερα: οισοφάγος (κατώτερο τριτημόριο), στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο
  - αγγειίτιδα με προσβολή λείων μυϊκών ινών, αλλά και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω προσβολής των εντερικού νευρικού πλέγματος
- **εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών (protein-losing enteropathy)**
  - οιδήματα με υπολευκωματιναιμία λόγω σημαντικής απώλειας πρωτεϊνών από το γαστρεντερικό σωλήνα

# Εντερίτιδα του λύκου – Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά

- Συχνότητα: 0.2-5.8% των ασθενών με ΣΕΛ
  - 150 περιπτώσεις σε μια πρόσφατη ανασκόπηση (2013)
- Συχνές κλινικές εκδηλώσεις:
  - κοιλιαλγία, ναυτία, έμετοι, διάρροια
  - **μη ειδικά συμπτώματα!**
  - ασκίτης, πυρετός
  - **οξεία χειρουργική κοιλιά (31%)**  
(ισχαιμία, νέκρωση, διάτρηση)
- Συνυπάρχουσα **ενεργότητα από άλλα συστήματα** (μέσο SLEDAI score 14.6)
  - νεφρίτιδα σε 65% των περιπτώσεων, κυστίτιδα
  - χαμηλά επίπεδα C3, C4 (88%)
  - **όχι συνυπάρχουσα δερματική αγγειίτιδα (!) ή παγκρεατίτιδα**



# Εντερίτιδα του λύκου – Απεικονιστικά ευρήματα

## CT κοιλιάς: εξέταση εκλογής

ευρήματα φλεγμονής εντέρου, επιπλοκές,; άλλα αίτια;

- οίδημα τοιχώματος εντέρου (95%)
- παθολογική ενίσχυση του τοιχώματος του εντέρου (double halo / target sign) (71%)
- διάταση αυλού εντέρου
- ασκίτης
- ευρήματα από το μεσεντέριο (71%):
  - διάταση μεσεντέριων αγγείων
  - αυξημένος αριθμός απεικονιζόμενων μεσεντέριων αγγείων (comb sign)

Η CT θέτει τη διάγνωση, χωρίς να είναι απαραίτητη η βιοψία, εφόσον:

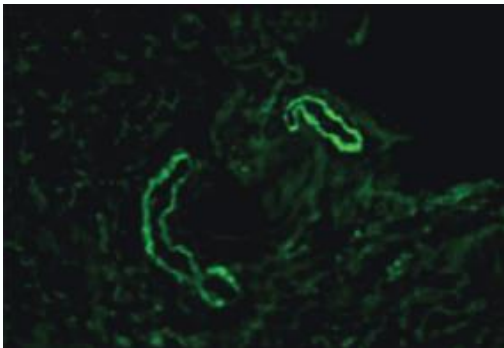
- τεκμηριώνεται διάγνωση ΣΕΛ
- υπάρχουν συμβατές κλινικές εκδηλώσεις
- αποκλειστούν άλλα αίτια



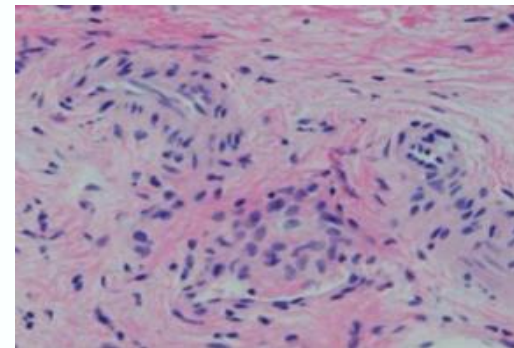
# Κυστίτιδα του λύκου – Παθογένεια

διάμεση κυστίτιδα με ασαφή παθογένεια

- αγγειίτιδα με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με ενεργοποίηση συμπληρώματος, αλλά και λεμφοκυτταρική και μονοκυτταρική διήθηση



εναποθέσεις C3 στο  
τοιχώμα μικρής  
αρτηρίας  
(ανοσοφθορισμός)

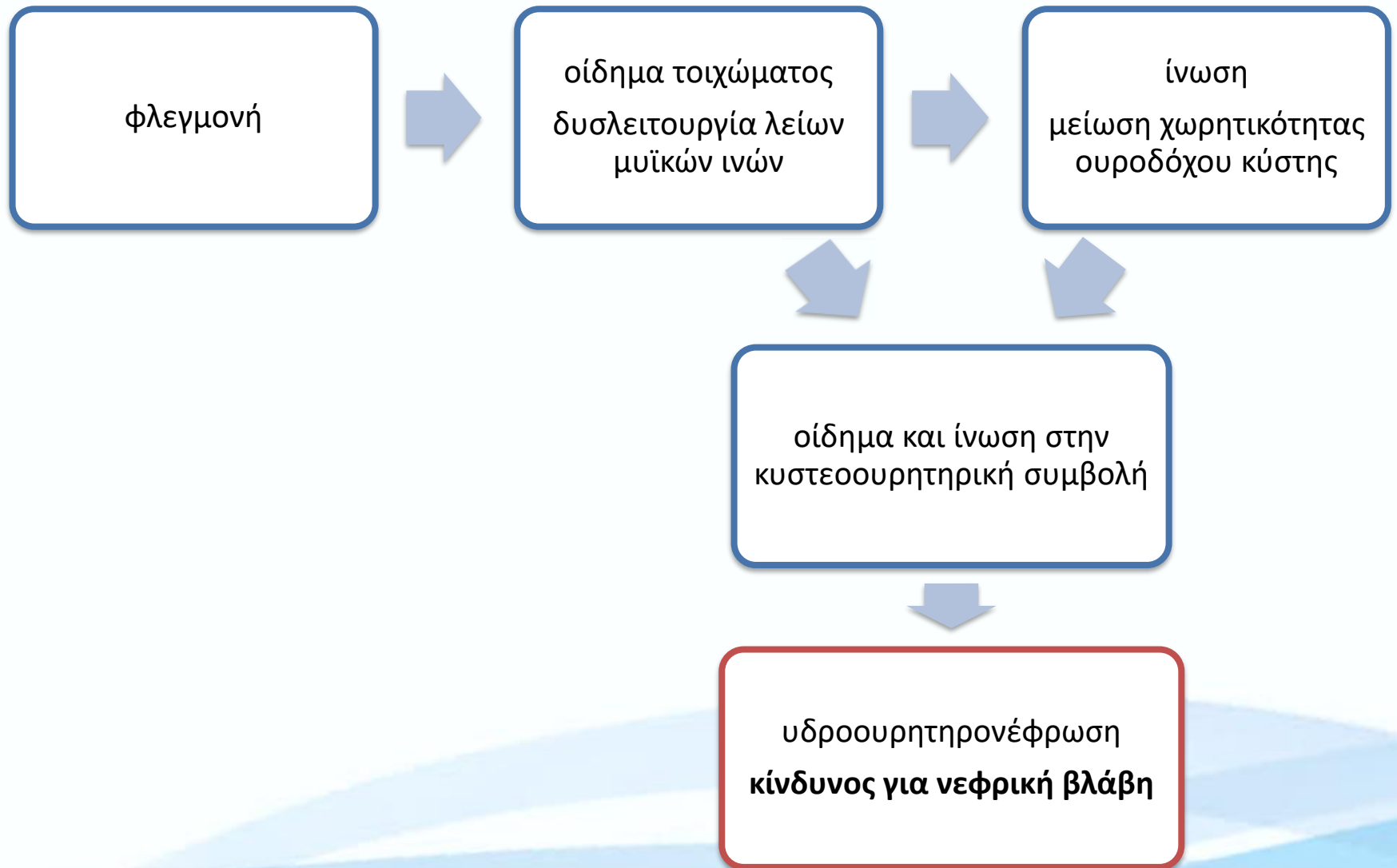


λεμφοκυτταρική  
διήθηση  
του τοιχώματος της  
ουροδόχου κύστης  
(H+E)

Nishizaki Y, Tamaki H, Yukawa S, et al. Comparison between Japanese and non-Japanese features of lupus cystitis based on case reports including novel therapy and a literature review. Intern Med. 2011;50:961–968.

Segawa C, Wada T, Furuichi K, et al. Steroid pulse therapy in lupus cystitis. Intern Med. 1996;35:155–158.

# Κυστίτιδα του λύκου – Παθοφυσιολογία



# Κυστίτιδα του λύκου – Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά

**Συχνότητα:** 0,01 – 2% των ασθενών με ΣΕΛ

- συνολικά 78 περιπτώσεις ως το 2011 (από αυτές, 43 στην Ιαπωνία)

## **Συμπτώματα:**

- συχνουρία, αυξημένη έπειξη προς ούρηση με μειωμένο όγκο ούρησης
- άλγος στην υπερηβική χώρα, δυσουρία
- **μη ειδικά συμπτώματα!**
- πολύ συχνά ασυμπτωματική κατάσταση
- συχνή συνύπαρξη συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σωλήνα, τα οποία ενδεχομένως προηγούνται και κυριαρχούν (**εντερίτιδα του λύκου**)

## **Συνυπάρχουσα ενεργότητα από άλλα συστήματα:**

- εντερίτιδα του λύκου (82%) (σύγχρονη ή μετάχρονη)
- νεφρίτιδα του λύκου (61%) (συνήθως ήπια)
- σπανίως αρθρίτιδα, δερματικά εξανθήματα, προσβολή ΚΝΣ

Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Reyes-Gutierrez E, et al. Involvement of the urinary bladder in systemic lupus erythematosus. A pathologic study. *J Rheumatol*. 1984;11:208–210.

Nishizaki Y, Tamaki H, Yukawa S, et al. Comparison between Japanese and non-Japanese features of lupus cystitis based on case reports including novel therapy and a literature review. *Intern Med*. 2011;50:961–968.



# Κυστίτιδα του λύκου – Διαγνωστική προσέγγιση

**Γενική ούρων:** συνήθως φυσιολογική

Καλλιέργεια ούρων, κυτταρολογική ούρων: (-)

**Υπερηχογράφημα ουροδόχου κύστης – ουρητήρων – νεφρών:**

- πάχυνση τοιχώματος ουροδόχου κύστης, μειωμένος όγκος ουροδόχου κύστης, απουσία υπολείμματος ούρων μετά την ούρηση
- υδροουρητηρονέφρωση;

**CT άνω και κάτω κοιλιάς:** συνυπάρχουσα εντερίτιδα;, έλεγχος για μηχανικό κώλυμα

**Προτεινόμενα κριτήρια:**  
διάγνωση ΣΕΛ και  
συμβατά απεικονιστικά ευρήματα (σε CT ή US)  
ή  
ιστολογικά ευρήματα διάμεσης κυστίτιδας



# Συσχέτιση εντερίτιδας και κυστίτιδας του λύκου

## Συχνή συνύπαρξη των δύο καταστάσεων:

- Εντερίτιδα αναγνωρίζεται σε 82% των περιπτώσεων κυστίτιδας
- Κυστίτιδα αναγνωρίζεται σε 5% των περιπτώσεων εντερίτιδας
  - ίσως είναι συχνότερη σε περιπτώσεις ψευδοαπόφραξης του εντέρου
- Κοινή παθογένεια;
- Όμοια αντιμετώπιση

Nishizaki Y, Tamaki H, Yukawa S, et al. Comparison between Japanese and non-Japanese features of lupus cystitis based on case reports including novel therapy and a literature review. Intern Med. 2011;50:961–968.

Mok MY, Wong RW, Lau CS. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. Lupus. 2000;9:11–18.

Kornu R, Oliver QZ, Reimold AM. Recognizing Concomitant Lupus Enteritis and Lupus Cystitis. J Clin Rheumatol 2008;14: 226–229

# Εντερίτιδα και κυστίτιδα του λύκου – Αντιμετώπιση

**1<sup>η</sup> γραμμή:** κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις (στην πρώτη φάση iv)

**2<sup>η</sup> γραμμή:** **cyclophosphamide** iv (ή po) ή **mycophenolate mofetil**

- σε περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου ή συνύπαρξης άλλων σοβαρών εκδηλώσεων

## Πρακτική στο κέντρο μας:

- **ώσεις** ως 3g **methylprednisolone** iv  
έπειτα 0,5mg/kg ΣΒ **prednisolone** ημερησίως με σταδιακή ελάττωση
- έναρξη **cyclophosphamide** iv κατά NIH  
(για σοβαρές εκδηλώσεις του νοσήματος, ειδικά αν εμπλέκεται αγγειιτιδικός μηχανισμός)

Συντήρηση με: **mycophenolate mofetil** ή **azathioprine** ή **hydroxychloroquine**

Σε περίπτωση υποτροπών: εκ νέου χορήγηση κορτικοστεροειδών

- αλλαγή DMARD: **mycophenolate mofetil**, **azathioprine**, **rituximab**

# Εντερίτιδα και κυστίτιδα του λύκου – Υποστηρικτική αντιμετώπιση

## **Εντερίτιδα:**

διακοπή σίτισης, ενδοφλέβια ενυδάτωση, PPI

αντιπηκτική αγωγή αν aPL(+) (;)

χειρουργική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις επιπλοκών

## **Κυστίτιδα:**

ουρολογική αντιμετώπιση (καθετήρες pig-tail ή νεφροστομία) σε περίπτωση αποφρακτικής ουροπάθειας

# Εντερίτιδα και κυστίτιδα του λύκου – Πρόγνωση

Συνήθης πορεία: ταχεία ύφεση των συμπτωμάτων μετά την έναρξη των κορτικοστεροειδών

Εντερεκτομή σε 7% των περιπτώσεων (λόγω νέκρωσης ή διάτρησης)

Υποτροπές εντερίτιδας σε 23% των περιπτώσεων



# Διερεύνηση δικής μας περίπτωσης

- Αντιβιοτική αγωγή ευρέος φάσματος (σε άλλο νοσοκομείο) χωρίς βελτίωση
- Ουρολογικός έλεγχος με **κυστεοσκόπηση, κυτταρολογικές ούρων, ανιούσα κυστεογραφία, ουροδυναμική μελέτη, δυναμικό σπινθηρογράφημα νεφρών** :
  - ερυθρότητα βλεννογόνου, πολλαπλά εκκολπώματα τοιχώματος ουροδόχου κύστης, μικρή χωρητικότητα της κύστης (50mL)
  - φυσιολογική κένωση χωρίς υπόλειμμα ούρων
  - απουσία κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης ή άλλης παθολογίας
- Γαστροσκόπηση: μη ειδική γαστρίτιδα (βιοψίες)

# Αντιμετώπιση – έκβαση δικής μας περίπτωσης

Διάγνωση εντερίτιδας και κυστίτιδας του λύκου

- με εκτεταμένη προσβολή γαστρεντερικού σωλήνα και
  - νεφρική βλάβη με σημαντική λευκωματουρία
- χορήγηση **3g methylprednisolone** σε συνδυασμό με **cyclophosphamide**
- προσθήκη **ACE inhibitor** σε χαμηλή δόση

Ταχεία βελτίωση της κλινικής εικόνας

Μόνο μικρή βελτίωση της υδροουρητηρονέφρωσης

Μόνο μέτρια βελτίωση της λευκωματουρίας (~1,0-1,5g λεύκωμα ανά 24h)

## επίμονη λευκωματουρία

- μόνιμη νεφρική βλάβη;
- υποκείμενη νεφρίτιδα;

## βιοψία νεφρού: νεφρίτιδα λύκου τάξης V

με συνοδό σημαντική ίνωση στο διάμεσο ιστό

(ένδειξη βλάβης από υψηλή πίεση στο αποχετευτικό σύστημα)

# Μηνύματα

- Κάποιες φορές τα πράγματα δεν είναι όπως φαίνονται εκ πρώτης όψεως!
  - τεχνικός υπολογιστών → σύνεδρος
  - λοιμώδης γαστρεντερίτιδα → εντερίτιδα του λύκου
  - ουρολοίμωξη → κυστίτιδα του λύκου
- Η εντερίτιδα και η κυστίτιδα του λύκου είναι καταστάσεις με δυνητικά σοβαρές επιπλοκές και πρέπει να αναγνωρίζονται άμεσα.
- Η έγκαιρη έναρξη αγωγής με μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί σε άμεση ύφεση των συμπτωμάτων.



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας

