

Inflammatoriska sjukdomar ÖNH

focus på granulomatös inflammation

Per Eriksson
Reuma-kliniken
US
Linköping

2018

Granulomatös inflammation

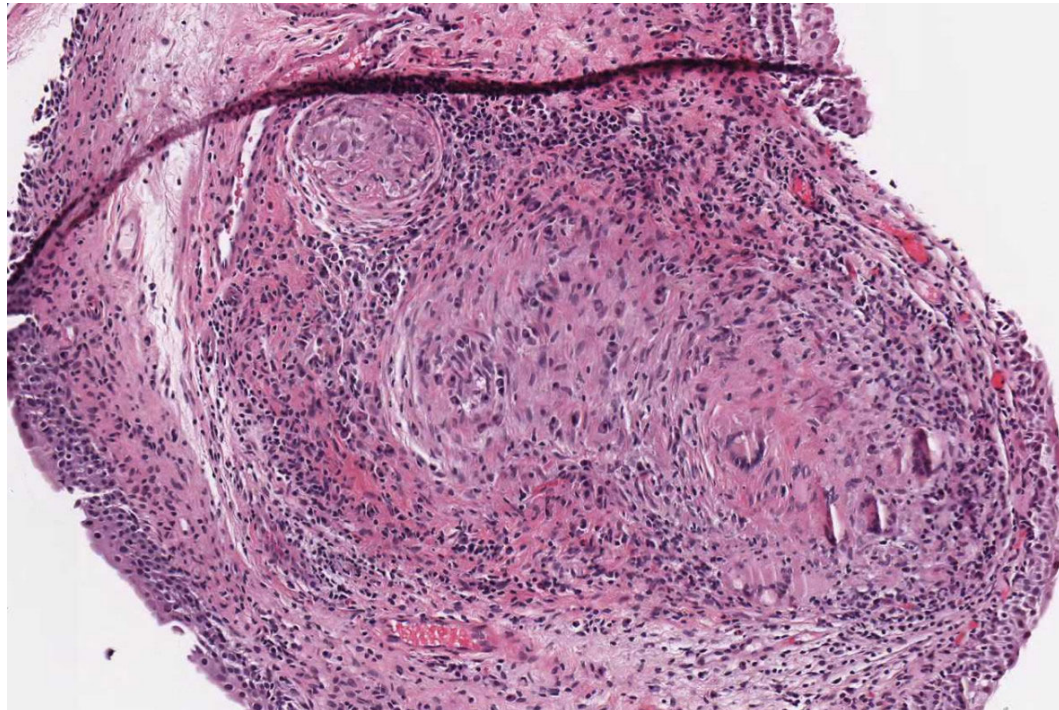
Fibroblaster och histiocyter transformerade till epiteloida celler

Omgivna av lymfocyter (och ev plasmaceller)

Äldre granulom har ring av fibroblaster ytterst

Jätteceller: a) Langhans typ (kärna perifert el. hästsko) – Tänk TB!

b) Främmande kropps typ (flera kärnor diffust)



Granulomatös inflammation

Bakterier

Tb (granulom med/utan ostiga nekroser)
Cat Scratch disease, Lepra, Brucella
Syfilis ("gumma" m. nekrotiskt center)

Svamp

Histoplasma, Cryptococcus, Blastomyces
Coccidioides, (Candida, Aspergillus)

Partiklar, ex beryllios

Läkemedelsreaktion

Cancer (ex nasofaryngeal ca), lymfom, histiocytoser
Lymfomliknande (lymfomatoid granulomatos,
midline granulom)

Icke-infektiös inflammatorisk sjukdom

”Reumatologisk” granulomatös inflammation

- Jättecells-arterit (GCA)
- Granulomatös polyangit (GPA) (Wegener)
- Eosinofil granulomatös polyangit (EGPA) (Churge Strauss)
- Sarkoidos
- Crohn

(Organspecifik granulomatös inflammation)

thyroidea (subakut thyroidit)

lever

mammae

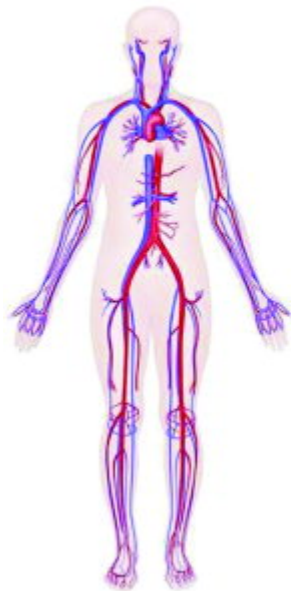
lunga

ben (inkl eosinofila granulom)

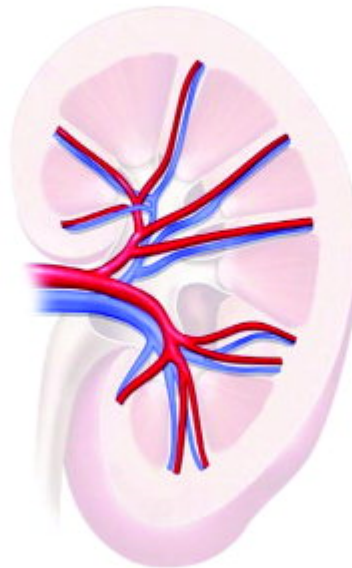
benmärg (5% av benmärgsprover – ospecifikt)

Vaskuliter indelas efter kärl-storlek

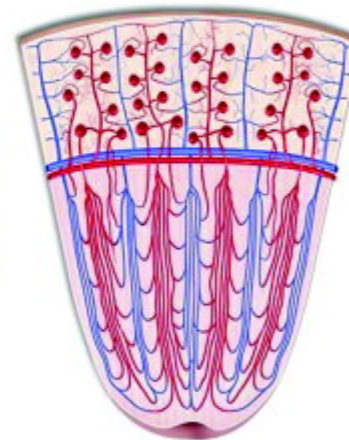
A Large Vessels



B Medium Vessels



C Small Vessels



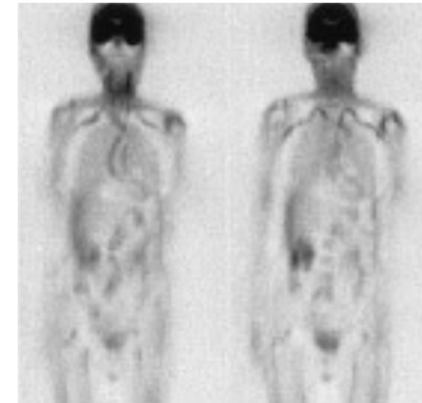
Giant cell arteritis (GCA), temporalis-arterit (cranial GCA)

Histologi

Flerkärniga jätteceller, monocyter, lymfocyter

Symtom

- Huvudvärk
- Palpabel, öm temporalartär
- Allmänsymtom (feber, viktnedgång, trött, aptit)
- Muskelvärk (Polymyalgia reumatika)
- Synpåverkan
- Tugg-claudicatio
- Ålder >50 år
- Hög sänka, CRP (oftast)
- Sällsynt **tung-sår** (nekrotiskt)



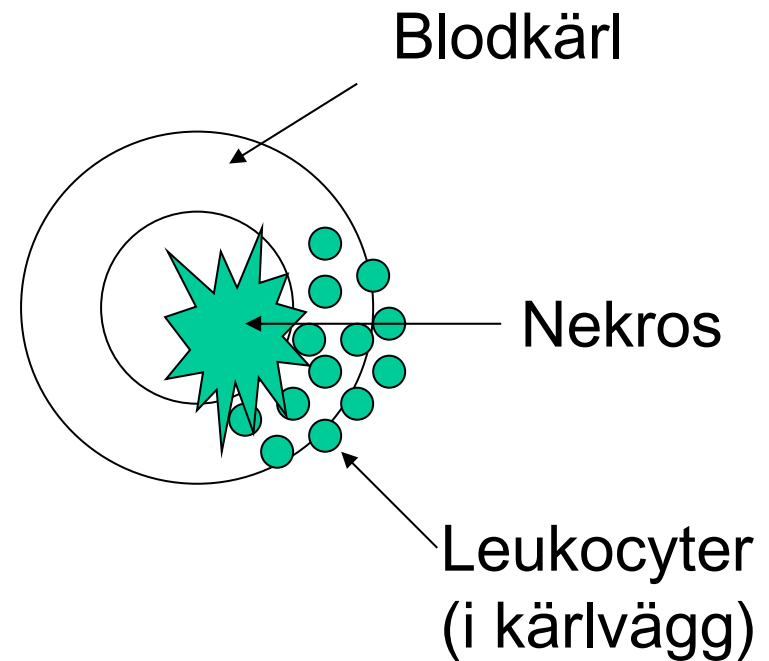
CT PET: aortabåge mm lyser



Ultraljud: Förtjockad artärvägg

Vaskulit – mikroskopisk bild

Muskelbiopsi med vaskulit



Njur-vaskulit

Hur bra är biopsi för diagnos?

njurbiopsi har hög sensitivitet

Andra lämpliga biopsi-organ:

näsa (lägre sensitivitet)

lunga (öppen el. bronkoskopisk biopsi)

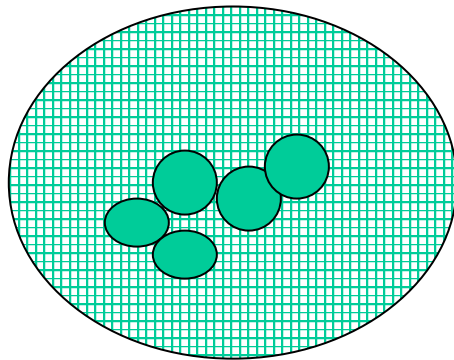
muskel

temporal-artär

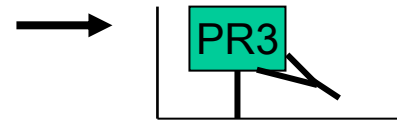
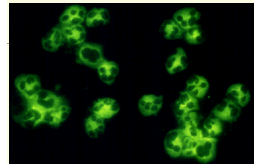
hud

(n suralis)

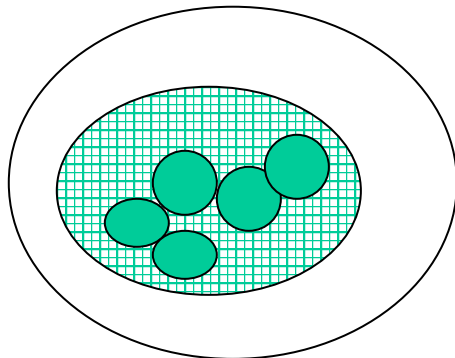
IF- och ELISA-tester för ANCA



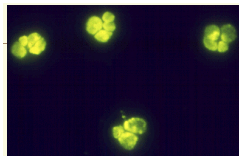
C-ANCA



Proteinas 3-antikroppar



P-ANCA



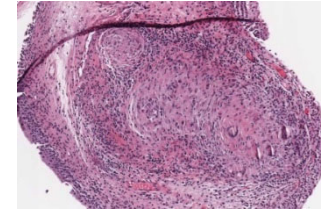
Myeloperoxidas-antikroppar

Wegeners granulomatos = Granulomatös polyangit (GPA)

Granulomatös inflammation i luftvägarna

+

små - medelstora kärl med nekrotiserande vaskulit



A. Generaliserad Wegener –

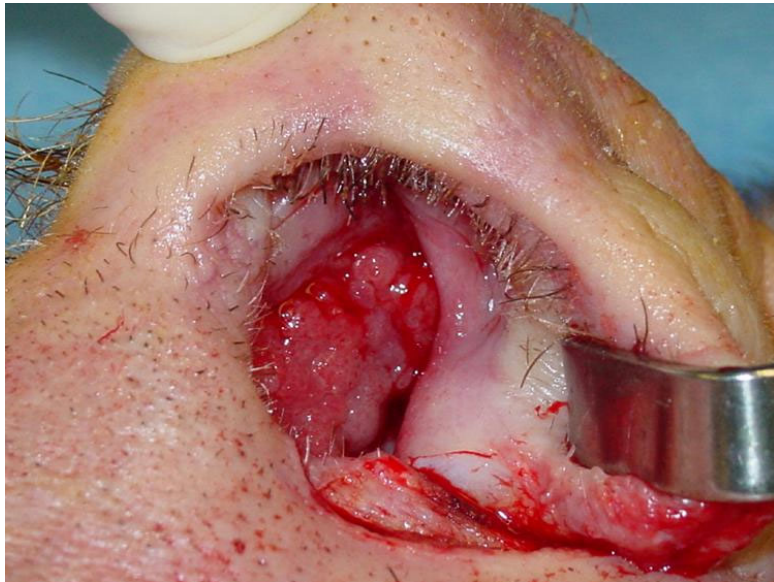
luftvägar + ytterligare minst ett organ

Anti-PR3 > 90% (enstaka anti-MPO)

B. Lokaliserad Wegener - enbart luftvägar



Wegener (GPA) ÖNH



Aktiv Wegener



Kronisk skada



Sinus – svullnad, destruktions av brosk/ben

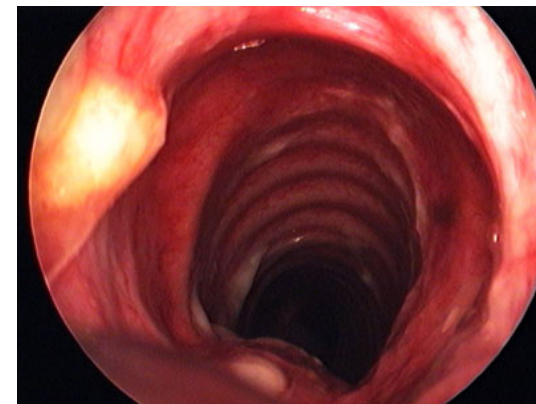
Otosalpingit

Sensorineural hörsel-nedsättning

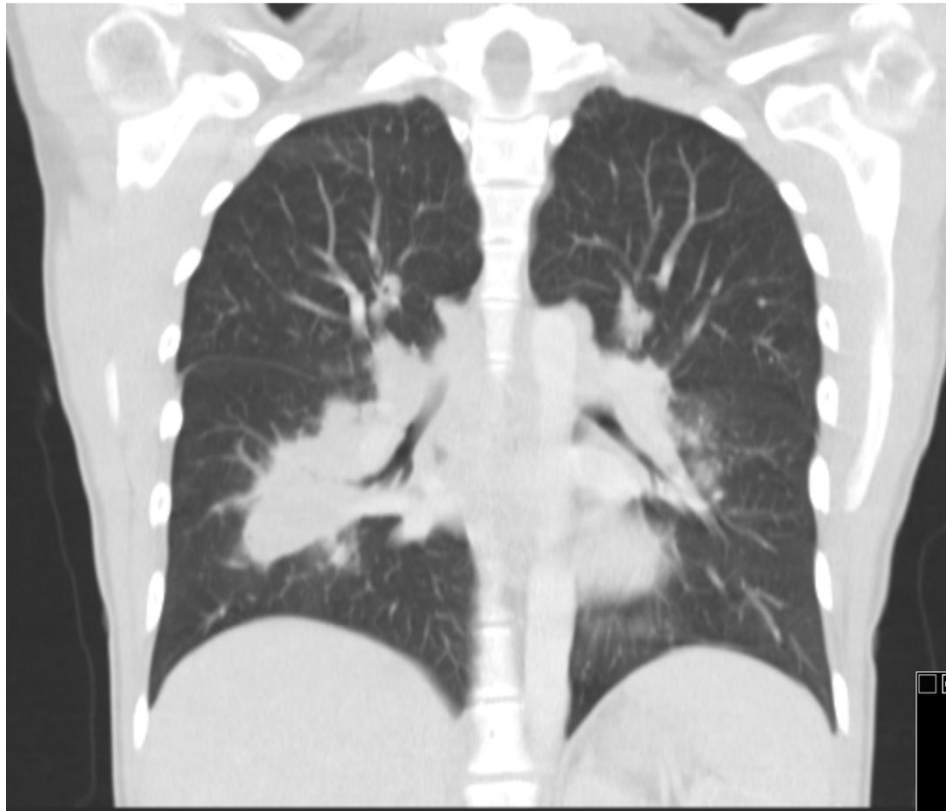
CT – Trakeal-stenos



Fall:
SR10, CRP<10



CT lungor vid Wegener (GPA)

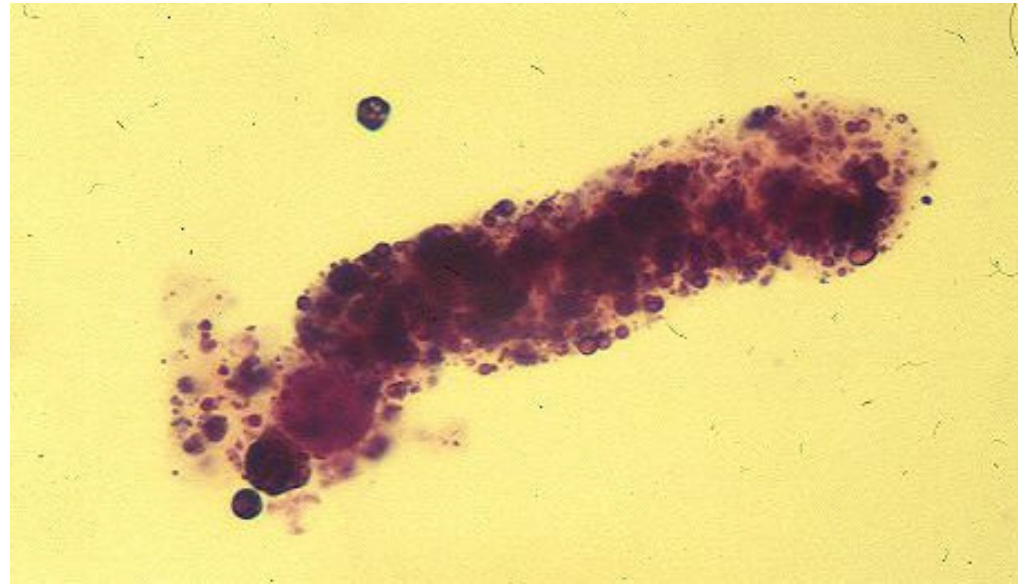


Debut 2009



Recidiv 2011

Njur-vaskulit – urin-sediment



Exempel:

Urin-sticka: röda +++, albumin +

Plasma-kreatinin normalt eller förhöjt

Neuropati - vaskulit

- Ofta snabbt förlöpande
- Ev blandad motorisk och sensorisk neuropati
- Ev neurogena smärtor (bränner, dysestesi)

Exempel hudvaskulit



Perifera gangrån pga vaskulit

Allvarligt!

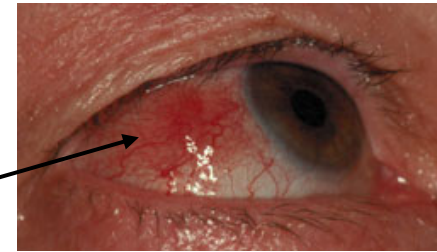


Purpura



Andra symtom Wegener (GPA)

- Ögon (konjunktivit, episclerit, retroorbitalt granulom, mm)
- Bukorgan CT – fri gas, mjält-infarkt
- Meningealt, kranialnerver
- Gingival svullnad



Smf Wegener (GPA)

Beror på vilka kärl och organ som drabbas

Näsa, bihålor, hörsel

Lungor

Nerver

Njurar

Hud

Ögon

Bukorgan

GPA utan ANCA

Harabuchi Y. Modern Rheumatology 2017;27:87

235 japaner (73% kvinnor) samlade från 70 ÖNH centra

Inklusion:

1. Mellanöre-sjukdom ("otitis media") som ej svarade på antibiotika eller rör i trumhinna + progressiv hörselskada
2. MPO 60%, PR3 19%, båda+ 4%, båda neg 16% (pos histologi om neg ANCA) eller minst ett organ utanför örat (inkl. pakymeningit, facialispares mm)
3. Uteslutande av annan orsak

ANCA-neg kopplat till:

- perifer facialispares (49% v 29-36% för PR3+ resp. MPO+)
- pakymeningit (54% v 19-24%)
- lägre frekvens njur- och lung-vaskulit

Churge-Strauss vaskulit

=Eosinofil granulomatös polyangit (EGPA)

Biopsi kännetecknas av

eosinofil och **granulomatös** inflammation +
nekrotiserande vaskulit i små till medelstora kärl

Perifer eosinofili kan förekomma

Myeloperoxidas-antikroppar (P-ANCA) kan förekomma

Symtom

- astma är regel
- **näspolyper, allergisk rinit, recidiver sinuit**
- tarm
- hjärta
- hud
- neuropati, CNS
- njur (glomerulonefrit) mindre vanligt

Churge-Strauss – EGPA

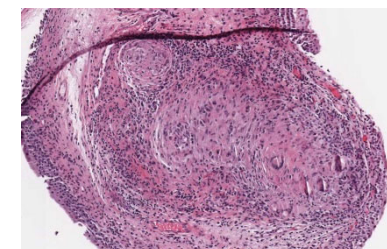
ACR-kriterier 1990 – minst 4 av följande:

1. Astma
2. Eosinofili >10%
3. Mono- eller polyneuropati
4. Migrerande el. fixa lunginfiltrat
5. Paranasala sinusabnormiteter
6. PAD med eosinofil infiltration perivaskulärt

Sensitivitet 85%, Specificitet 99,7%

Diagnos sarkoidos

- Lung-röntgen
- Datortomografi lungor (HRCT) mkt känsligare än röntgen
- Helst histologisk diagnos (icke-ostig granulomatös inflam.) från lunga, hud, ögon, lymfkörtlar mm (obs! sarkoidos är en uteslutningsdiagnos)
- Bronkoskopi
- BAL (bronkoalveolärt lavage) för bl a CD4/CD8-kvot
- ACE är fn den bästa biokemiska aktivitetsmarkören



Sarkoidos utanför lungor

- Ögon 10-50%
- Hud 20-25%
- Lymfkörtlar 10-20%
- Hjärta ca 5%
- **Nervsystem** 5-10%
- Lever o mjälte 5-10%
- Hypercalcemi 10%

Ca 10 % har enbart extrapulmonell sarkoidos

”Metastatisk” Crohn

Kille -89. Tidigare gomspalt, splenectomi pga trauma,
inflammatorisk tarm-sjukdom -13,
nov -16 avbruten Remicade, fortsatt Azatioprin + Asacol

Kronisk otit vänster m perforation sedan 2002, ibland staf aureus

2016 huvudvärk + ibl. dubbelseende, vä ledningshinder + sensorineural påverkan

MR o klinik: ”**inflammatorisk kaka**”

i yttre hörselgång + ponsvinkel med utlöpare meatus acusticus internus
påverkan av sinus transversus/sigmoideus och cerebellum

PAD hörselgång, mastoid, mellanöra:

granulomatös inflammation, föga vaskulit, IgG4 neg, ej histiocytos

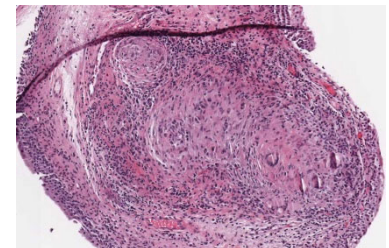
TB-odling neg, PAD utan TB eller svamp, ANCA neg, liquor ua, SR 15, ACE ua

CT thorax ua: ej sarkoidos, ej Wegener

Iv antibiotika + längre tids staf-ab. Jan 2017 åter kortison + rituximab

Mer tarmutredning: diagnos Crohn i tarm, klart bättre på Remicade

Öron-sjukdomen passar bra med beskrivna fall av metastatisk Crohn



Chronic granulomatous otitis externa as an initial presentation of
cutaneous Crohn disease

Raynor E, JAMA Otolaryngology-Head & neck surgery 2014;140:765

Metastatic Crohn's disease of the ear

Chuah JH, Int J Otolaryngology 2009, doi:10.1155/2009/871567

Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its
pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16s rRNA is associated
with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's
disease

Crowson N, Human Pathology 2003;34:1185

Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease

Trash B, J Am Acad Dermatol Feb 2013;68:211e1

Immun-defekt kronisk granulomatös sjukdom

Genetiskt - NADPH oxidas defekt

Defekt i neutrofila granulocytens avdödningsförmåga

Ofta debut <1 års ålder, mildare former förekommer

”Granulom – det kroppen inte kan elimineras kapslas in”

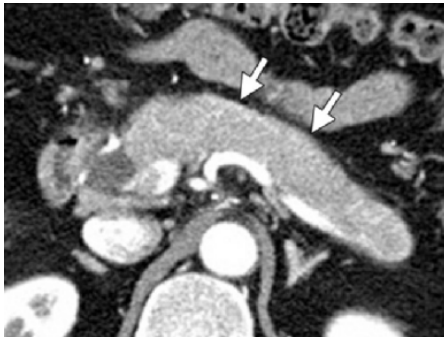
Klinik: Svåra infektioner

SLUT

IgG4-relaterad sjukdom



Svullna spottkörtlar,
spec. submandibularis



Autoimmun
pankreatit



Scleroserande
kolangit

- Pseudotumor i:
bröst, lunga, lever, skalle, sinus, buk
- Olika lungmanifestationer (ospecifika)
- Riedel struma
- Retroperitoneal fibros
- Interstitiell nefrit
- Pachymeningit
- Aortit
- mm

Immunglobulin G - IgG

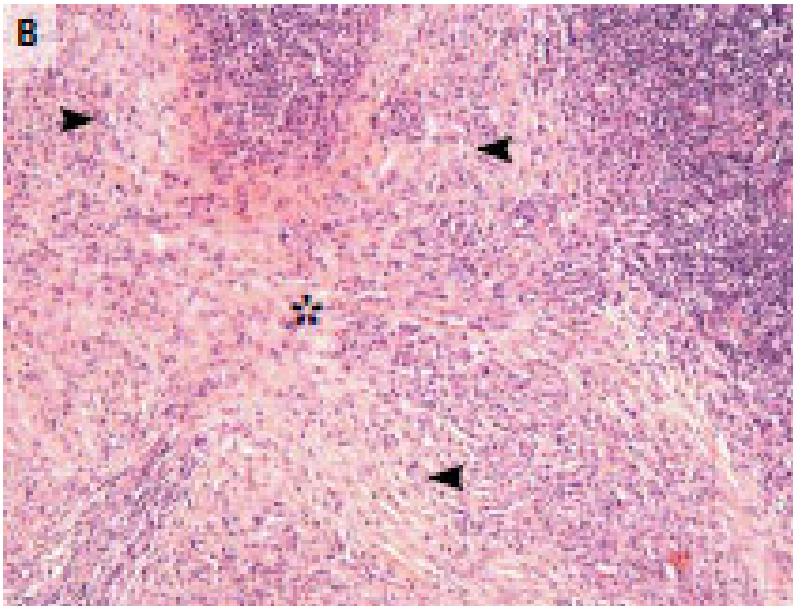
IgG1 mesta av total-IgG

IgG2

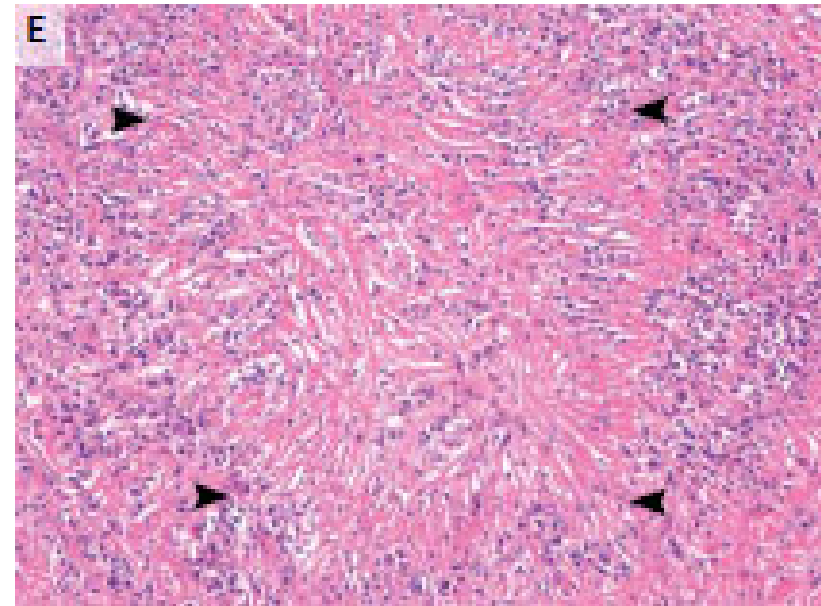
IgG3

IgG4 normalt <5% av total-IgG

Mikroskopisk bild IgG4-sjukdom



Storiform fibros är typiskt.
"vagnshjul": band av fibros
utgående från "navet"

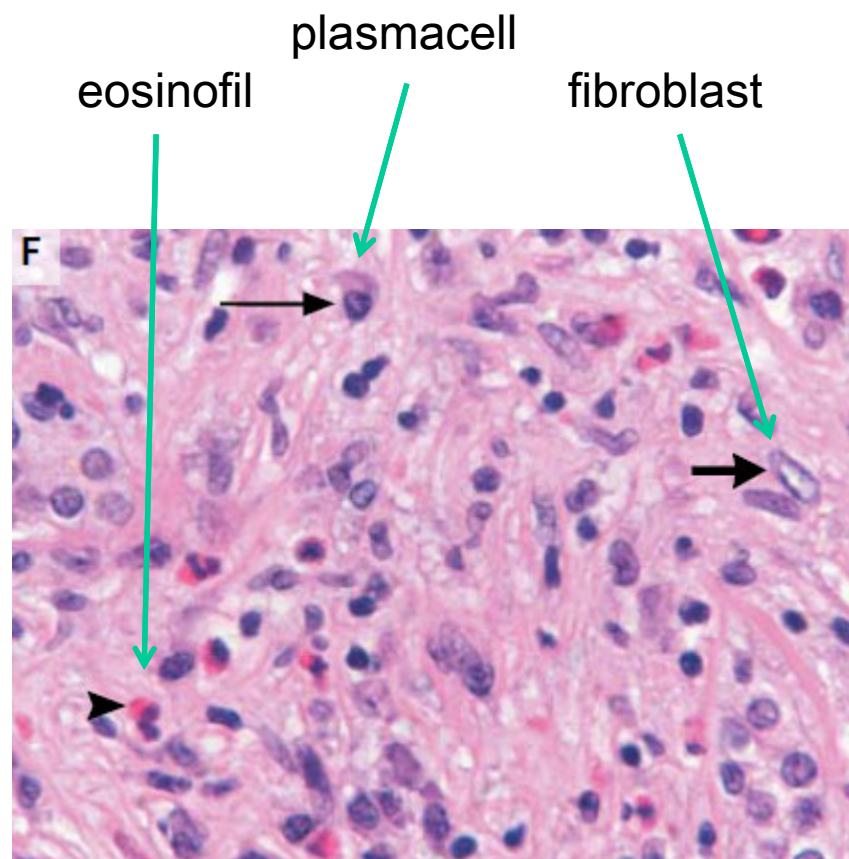
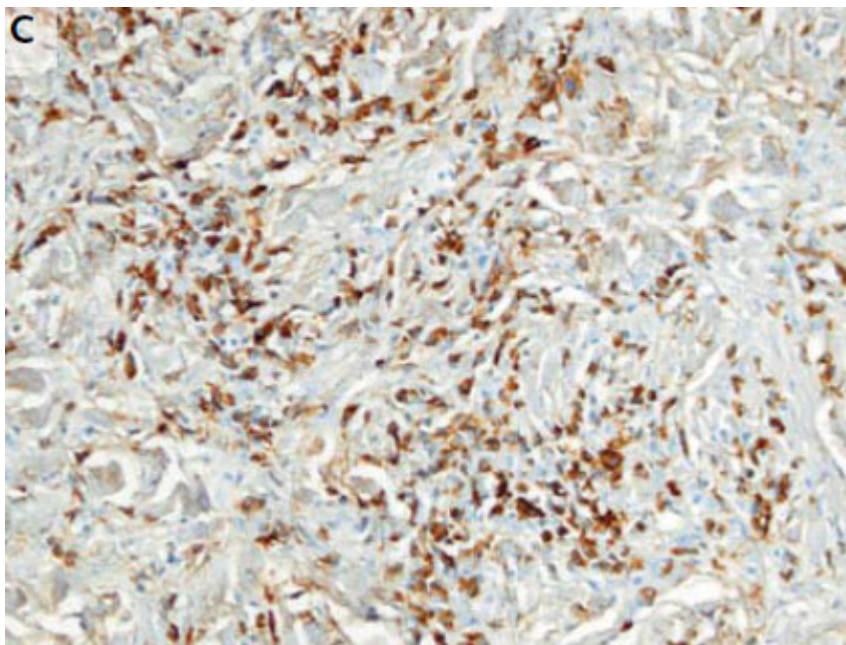


Obliterativ flebolit

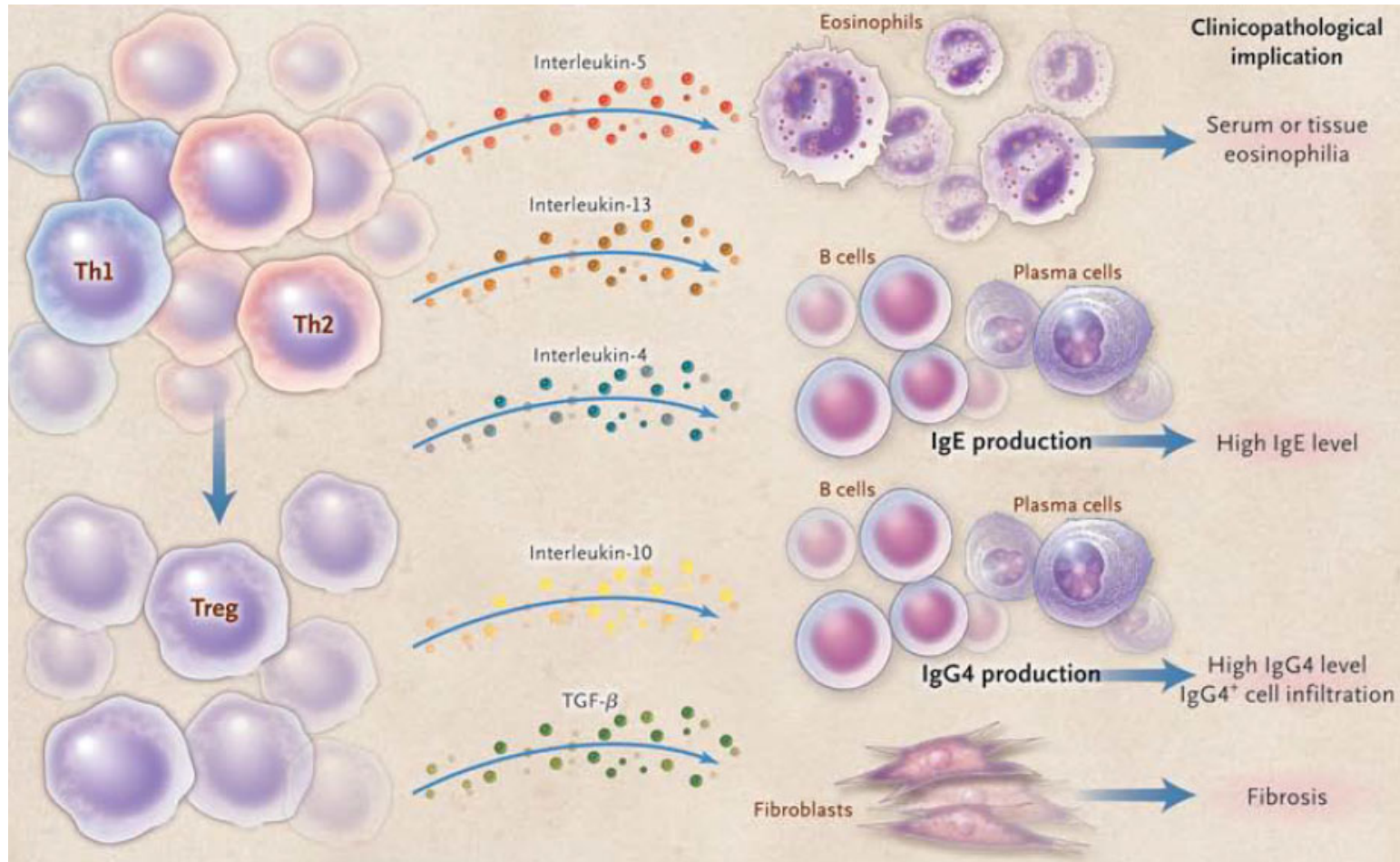
Mikroskopisk bild IgG4-sjukdom

IgG4-pos plasmaceller >40%
(av alla plasmaceller)

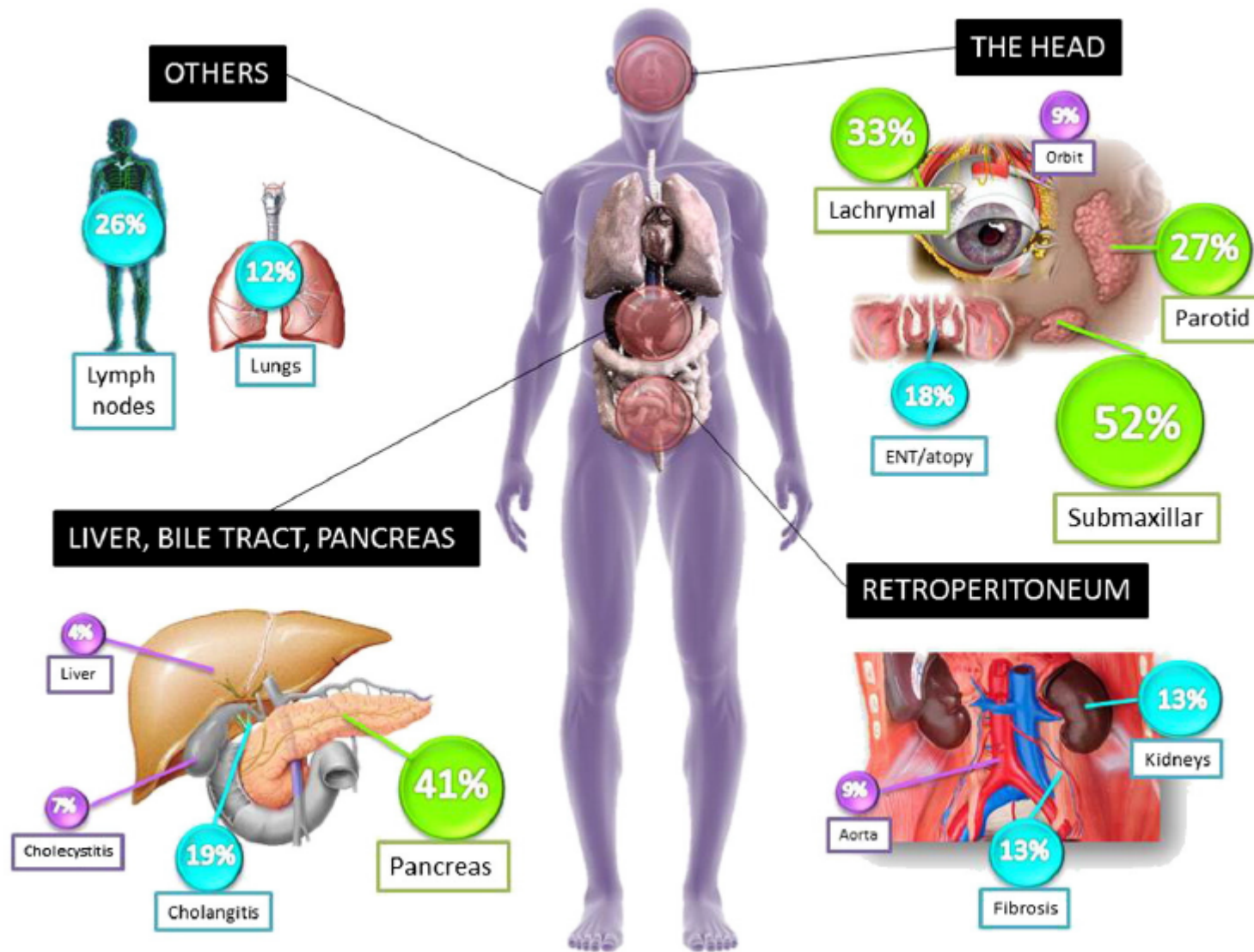
Ej granulom



IgG4-sjukdom patogenes



IgG4-sjukdom - klinik



IgG4-patienter i Linköping

	serum-IgG4 (ref. 0,05-1,2 g/l)
1. Pakymeningit (2012)	0,3
2. Lung-sjukdom, lymfadenopati	10
3. Parotiter , pancreatit, lung-sjukdom	3,2
4. Epifarynx-svullnad	27
5. Pseudotumor maxillarsinus	1,9 →
6. Interstitiell nefrit, spottkörtel-svullnad	6,0
7. Pseudotumor rektovaginalt (via KK)	0,8
8. Interstitiell nefrit, pancreas-svullnad, spottkörtlar	>1,5
9. Retroperitoneal fibros	1,8
10. Interstitiell nefrit, astma, näspolyper , urinretention	3,4
11. Spottkörtlar , pancreas, skleroserande kolangit	7,0



Fall Pachymeningit

Man 68 år. Tidigare op. claudicatio, alopeci, hypotyreos

Början av 2009 myalgi efter infektion, SR 84, total-IgG 19 g/l
Senare smärta vä öga, dubbelseende, oculomotorius- + abducens-pares
Spinal-vita 0, spinal-IgG ej analyserat

Sommar -09 ned 10 kg vikt, oculomotor-, abducens-, trigeminus-påverkan
MR hjärna ua, lung-rtg ua, temporalbiopsi ua. CT sinus väs ua.
Prednisolon 60 mg och kranialnerver o värk bättrades

2010 växlande Prednisolondoser och växlande huvudvärk

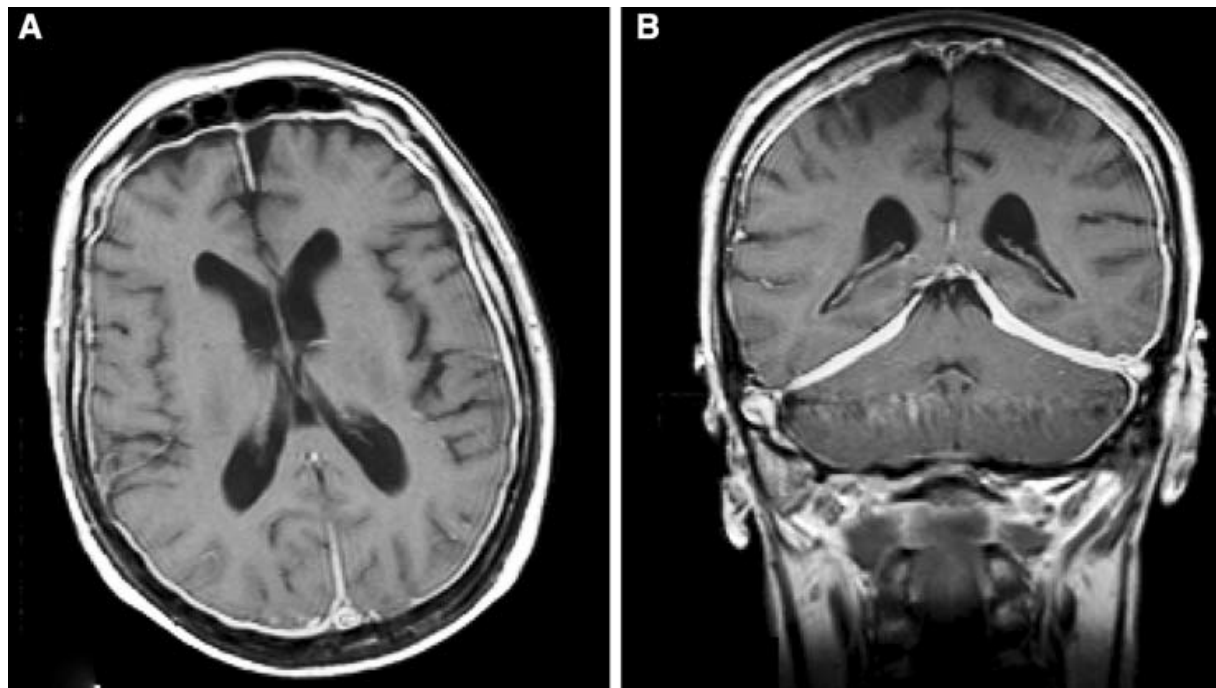
2011 till reumatolog, hemiatrofi av tunga i status
Ny MR: **meningeal förtjockning** vid skallbasen
Ny liquor: vita 10, IgG-syntes-index 8,9 (ref<1,2), 10-15 band (ej i serum)
Högersidig dövhet tillstötte

Januari 2012: Neurokirurgisk **meningeal biopsi**
Patolog-svar KS: **IgG4-relaterad sjukdom**, ej lymfom

Efter PAD-svar gavs Mabthera. Snabb förbättring, Prednisolon snabbt ner till 5 mg/dag
Kvarstående tungatrofi och hörsel

1. Pakymeningit vid IgG4-relaterad sjukdom

förtjockade meninger (MR)



Idiopatisk pakymeningit

Rheumatology Int 2008;28:713

IgG4 nämns ej 2008!

Table 1 Therapeutic options: an overview of the literature

Author	PY	N	Treatment	Outcome
Hamilton et al. [24]	1993	3	Corticosteroid + Aza (<i>N</i> = 2) Mtx + chloroquine (<i>N</i> = 1)	Remission with after addition Aza No improvement with Mtx
Masson et al. [25]	1993	7	Corticosteroid (<i>N</i> = 4) Radiotherapy (<i>N</i> = 1) Corticotherapy + Aza (<i>N</i> = 1)	Remission after addition chloroquine Improvement but corticoiddependent No lasting improvement Permitting lowering of corticotherapy after introduction of Aza
Botella et al. [26]	1994	1	Surgery	Temporary relief
Parney et al. [11]	1997	1	Antituberculous therapy	Total remission
Nishioka et al. [27]	1998	1	Corticotherapy	Relapse
Hatano et al. [23]	1999	6	Corticotherapy (<i>N</i> = 4) Surgery + corticotherapy (<i>N</i> = 1) Corticotherapy + cyclophosphamide (<i>N</i> = 1)	Three sustained remissions Three relapses
Yamamoto et al. [28]	2000	1	Corticotherapy Lymphocytapheresis	Remission after lymphocytapheresis
Dumont et al. [29]	2000	2	One corticotherapy One surgery	Sustained remission Sustained remission
Sylaja et al. [3]	2002	4	Four corticotherapy	One complete remission Three partial remission
Lee et al. [5]	2003	1	Surgery	Remission
Riku et al. [12]	2003	14	Thirteen corticotherapy One corticotherapy + Aza One surgery	Relapses in 7 patients Long-term improvement
Kupersmith et al. [10]	2004	12	Twelve corticotherapy Two corticotherapy + Mtx Two corticotherapy + Aza	Relapses in 6 patients Reduction of corticotherapy Reduction of corticotherapy
Rossi et al. [30]	2004	4	Corticotherapy	Three remission One relapse
Kanemoto et al. [31]	2005	1	Corticotherapy	Remission
Ruiz et al. [32]	2006	1	Subcutaneous methotrexate	Total remission
Rudnik et al. [33]	2007	1	Corticotherapy	Remission

Icke-infektiösa orsaker till kronisk meningit

(Enligt UpToDate 2014)

SLE

Sarkoidos

Wegeners granulomatos

Behcets sjukdom

Primär CNS-vaskulit

Fabrys sjukdom

Vogt-Koyanagi-Haradas sjukdom

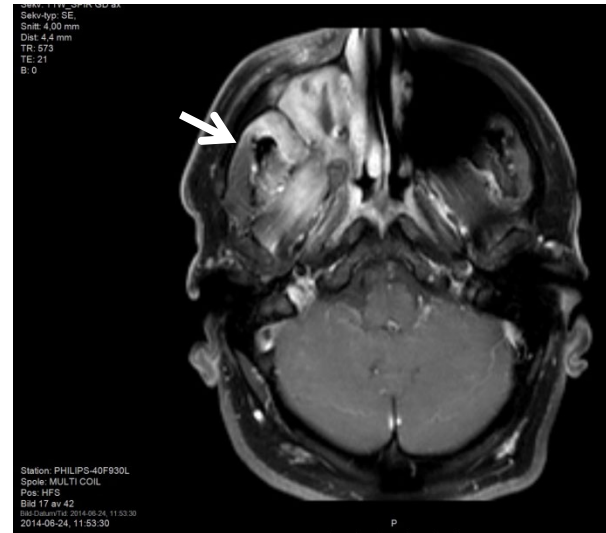
Läkemedels-inducerad

Idiopatiskt (30%)

Neoplastiskt

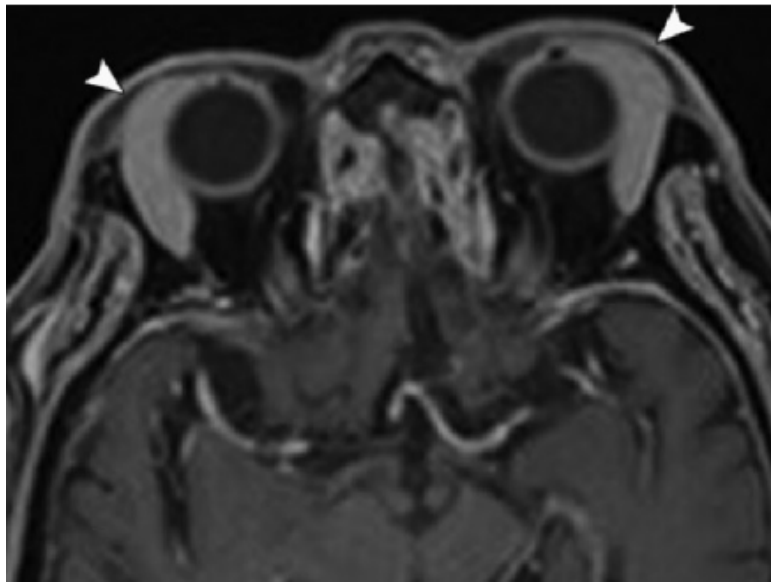
IgG4-relaterad sjukdom

2. Kranio-facial tumor vid IgG4-relaterad sjukdom

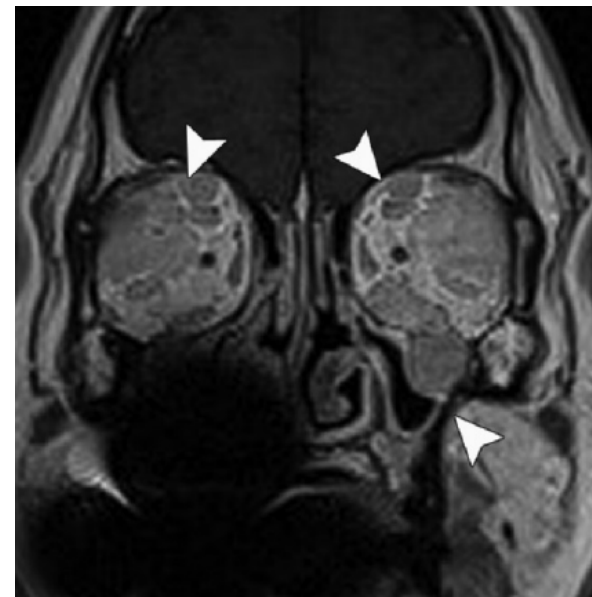


Linköping: MR 2013 + Juni 2014
Tumor bakom sinus maxillaris + parafaryngealt
med skelett-destruktion skallbas
Mått bra men lite trigeminus-påverkan
Biopsi: rikligt plasmaceller, fibros

3. Kranialnervspåverkan vid IgG4-relaterad sjukdom



Tårkörtelsvullnad



+ svullnad av n. frontalis
n. infraorbitalis

Perineural spridning av IgG4-relaterad sjukdom

involverar ofta trigeminus-grenar

Smf: Neuro vid IgG4-sjukdom

RadioGraphics 2012; 32:1945–1958

- Pakymeningit
- Hypofysit
- Bihålor, näskavitet (pseudotumor)
ev med ben-destruktion kraniofacialt
- Perineural spridning (trigeminus mm)
- Idiopatisk orbita inflammation (pseudotumor)
- Pseudotumor i hjärna

Diagnos IgG4 sjukdom

- Serum IgG4 >1,35 g/l (normalt hos 3-30%)
- Biopsi med plasmaceller (>40% IgG4/total IgG-pos plasmaceller)
- Biopsi med "storiform" fibros, obliterativ flebit, eosinofiler
- Passande klinik

CT-PET kan vara till hjälp bla vid oklar lymfkörtel-förstoring – biopsi-mål?

Reumatologens utgångspunkt

Lägg pussel med alla andra organ förutom ÖNH:

Hud? Solkänslighet?	(SLE)
Leder?	(flera sjukdomar)
Leukopeni/trombocytopeni?	(SLE)
Lungor/pleurit	(SLE, vaskulit, sarkoidos)
Näsa?	(vaskulit)
Njurar – urin albumin/röda?	(SLE, vaskulit)
Aftae?	(Behcet)
Svullna spottkörtlar	(Sjögren, IgG4-sjukdom)
Ögon?	(vaskulit, Sjögren, sarkoidos)
Mag/tarm?	(vaskulit)
mm	

I andra hand: ANA, ANCA, C3, C4, mm

Andra reumatologiska
sjukdomar med relevans för
ÖNH

Polykondrit

Inflammation i brosk

- Svullet rött ytteröra, näsa
- Svaghet i trakeal-brosk – kollaps vid inspiration
- Ev uveit

Mb Behçet

Symtom

- Aftösa sår i mun och underliv
- Ledbesvär
- Ögon (uveit, retinal vaskulit)
- Venösa trombosor,
"konstiga trombosor" (ex v porta)
- Hud (erythema nodosum, pseudofollikulit)
- Tarm (Crohn-liknande)
- CNS, tex **meningit**



Diagnos – Klinisk (ospecifik inflammation)

Förekomst – ovanligt hos skandinaver
vanlig vaskulit i Turkiet, "Sidenvägen"

Cogans syndrom

Diagnos

- Ögon - interstitiell keratit
- Hörselnedsättning, tinnitus
- Vestibulära symtom (yrsel)

Histologi

Vaskulit i bla inneröra
(ej granulomatöst)

Tack!

Differentialdiagnoser spottkörtel-svullnad

Primär Sjögren

Parotis-svullnad ca 25%

Ta ANA – undergruppen SSA-ak pos 80%

Sarkoidos

Kan ge spottkörtelsvullnad

CT thorax + hals – lämpliga nll att biopsa?

IgG4-sjukdom

Ta serum IgG4 – ev förhöjt, andra organ förenliga m IgG4?

Biopsi spottkörtel – cytologi duger ej!

(Wegeners granulomatos (GPA))

svullnad tårkörtel men sällan spottkörtel

Icke-reumatologiska orsaker???????

Updated classification of Primary vasculitides

(Jeanette et al. Arthritis and Rheum 2013;65:1. revised Chapel Hill dokumentet)

