

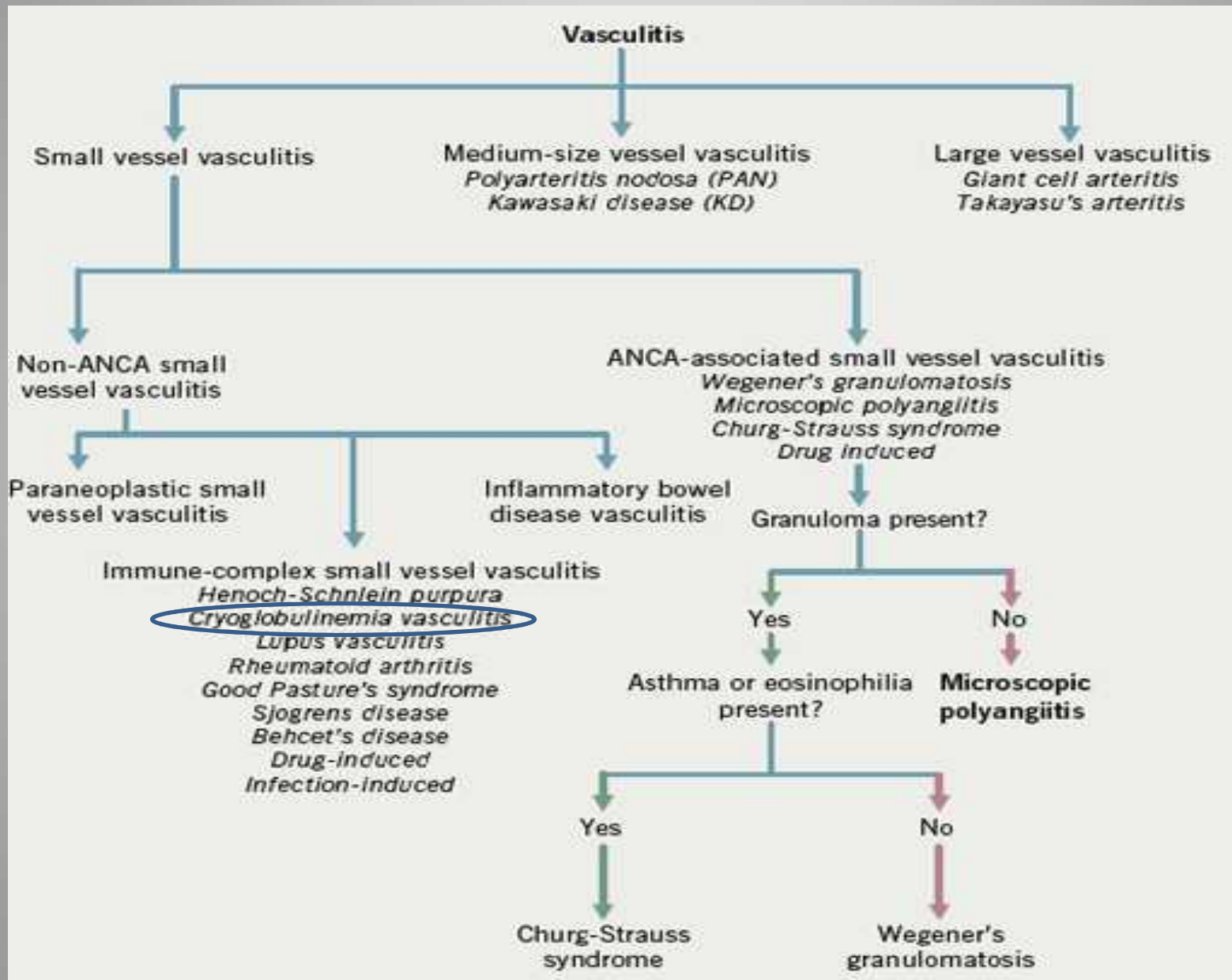
Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

Δέσποινα Δημοπούλου
Επιστημονικός συνεργάτης
Δ' Παθολογική κλινική
Διευθυντής Καθ. Γ. Ηλονίδης

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- **Ορισμοί-έννοιες**
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

Major classification of vasculitis according to the Chapel Hill Consensus Criteria. Modified from Mansi et al



- **Συστηματική αγγειίτιδα των μικρών αγγείων η οποία προκαλείται από ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν κρυοσφαιρίνες.**
- **Οι κρυοσφαιρίνες (cryoglobulins CGs) είναι ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες καθιζάνουν σε θερμοκρασία $< 37^{\circ}\text{C}$ και μπορούν να επαναδιαλυθούν κατά την επαναθέρμανση.**
- **Κρυοσφαιριναιμία είναι η παρουσία στον ορό κρυοσφαιρινών.**

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

Brouet classification

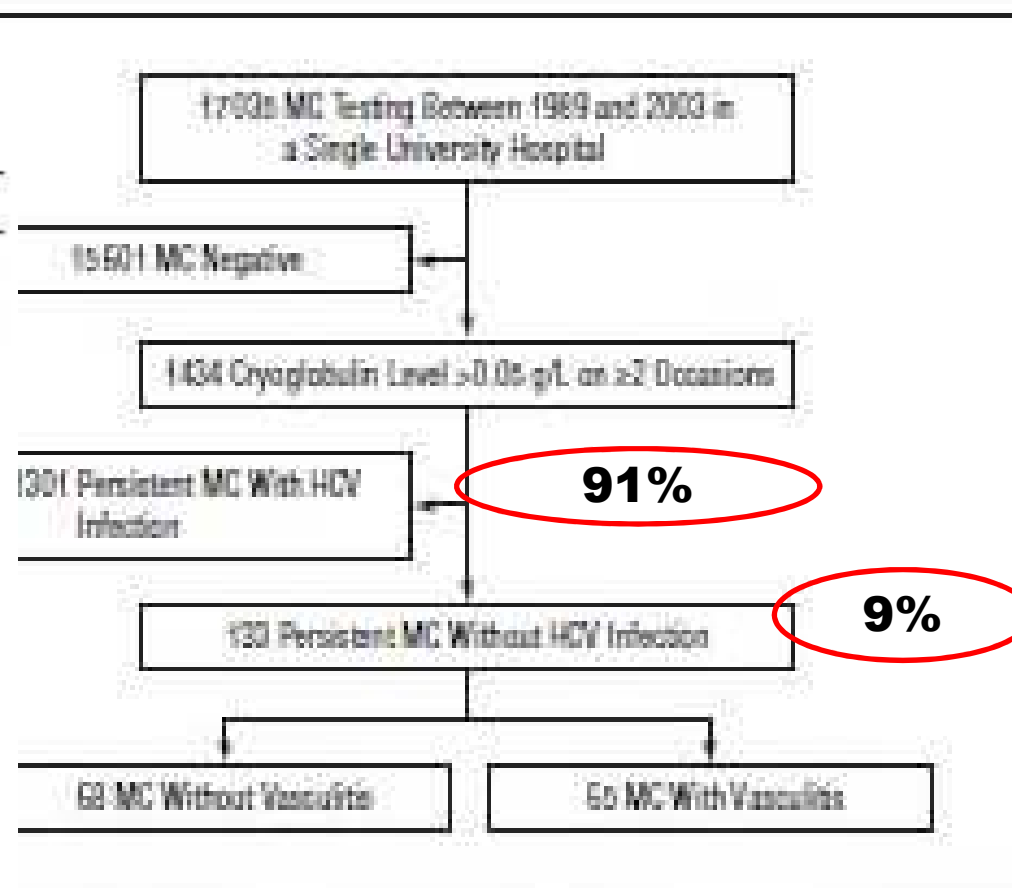
Κρυσφαιρίνες	Σύνθεση	Κλινικές συσχετίσεις
Τύπος I	Μεμονωμένη μονοκλωνική Ig (συνήθως IgG ή IgM και σπανιότερα IgA ή ελεύθερες ελαφρές αλυσούς)	Πολλαπλό μύελωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenström, B-NHL, B-CLL
Τύπος II (μικτή κρυσφαιριναιμία)	Συνδυασμός πολυκλωνικής IgG και μονοκλωνικής IgM (σπάνια IgA ή IgG) με δραστηριότητα RF.	Χρόνια ηπατίτιδα HCV >87% HBV, EBV, HIV, Parvo-B-19 Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις Αυτοάνοσα νοσήματα
Τύπος III (μικτή κρυσφαιριναιμία)	Συνδυασμός πολυκλωνικής IgG και πολυκλωνικής IgM (σπάνια IgA ή IgG) με δραστηριότητα RF.	HCV 50% Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ,SS,RA etc)

Am j Med 1974

Table 2: Demographic, clinico-serological and virological features of 250 mixed cryoglobulinemia (MC) patients*.

Clinical features	
Age at disease onset, mean ± SD yrs (range)	54 ± 13 (29–72)
Female/Male ratio	3
Disease duration, mean ± SD years (range)	12 ± 10 (1–40)
Purpura	98%
Weakness	98%
Arthralgias	91%
Arthritis (non-erosive)	8%
Raynaud's phenomenon	32%
Sicca syndrome	51%
Peripheral neuropathy	81%
Renal involvement**	31%
Liver involvement	73%
B-cell non-Hodgkin's lymphoma	11%
Hepatocellular carcinoma	3%
Cryocrit, mean ± SD %	4.4 ± 12
Type II/type III mixed cryoglobulins	2/1
C3, mean ± SD mg/dl (normal 60–130)	93 ± 30
C4, mean ± SD mg/dl (normal 20–55)	10 ± 12
Antinuclear antibodies	30%
Antimitochondrial antibodies	9%
Anti-smooth muscle antibodies	18%
Anti-extractable nuclear antigens	1%
Anti-HCV Ab +/- HCVRNA%	92%
HBsAg	1%

* evaluated at the end of the patients' follow-up
 **invariably membranoproliferative glomerulonephritis



Between 1989 and 2003 at Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, 1700 patients underwent testing for circulating cryoglobulins in patients with persistent MC. MC indicates mixed cryoglobulinemia; hepatitis C virus.

Arch Intern Med 2006;166:2101-2108

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- **Επιδημιολογία**
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

επιδημιολογία

Μικτή κρυοσφαιριναιμία (MC II/III)

- Επιπολασμός: 1:100000
- Νότια Ευρώπη
- Κρυοσφαιρίνες στον ορό βρέθηκαν σε 40-60% των ασθενών με HCV λοίμωξη.
- Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα (CV) 5-10% συνολικά των περιπτώσεων HCV(+) ασθενών.
- Γονότυπος 2α (?)
- HIV 15-20%
- HCV/HIV συνλοίμωξη 65%
- Νοσήματα συνδετικού ιστού 15-25%

Gatta A. et al. Clin Exp Rheumatol 2008;261

Bonnet F. et al. J Rheumatol.2003;30:2005

Ramos-Gasals M. et al. J Rheumatol.2009;36:1442

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- **Αιτιοπαθογένεια**
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

Αιτιοπαθογένεια Τύπου I CG

Υποκείμενη αιματολογική διαταραχή (ΠΜ,ΜW)



Υψηλά επίπεδα μονοκλωνικής CG συνήθως >8g/l



Δεν εμφανίζει δραστηριότητα RF
Δε συμμετέχει σε διαδικασίες που
διαμεσολαβούνται από το συμπλήρωμα in
vitro

Καθίζηση μετά από έκθεση στο κρύο

Σ. υπεργλοιότητας



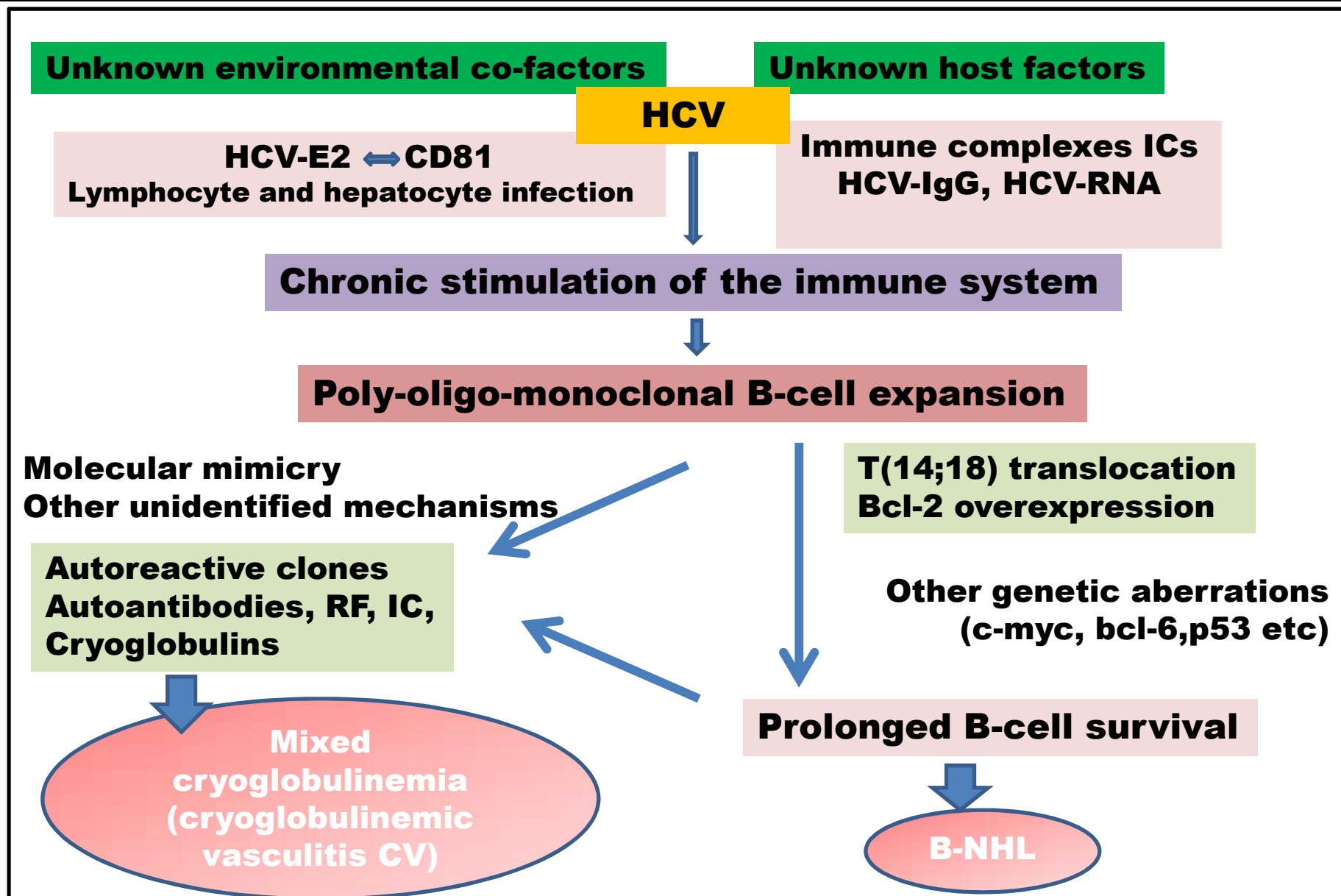
pH, CG συγκέντρωση, πίεση,
φλεβική στάση

Θρόμβοι/Απόφραξη
αγγείων

Αιτιοπαθογένεια MC II/III

- **Χρόνια διέγερση του ανοσολογικού συστήματος η οποία οδηγεί στην παραγωγή πολυ-ολιγο-μονοκλωνικής CG σε υψηλότερες συγκεντρώσεις.**
- **Σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων ανάμεσα στις CGs και στους αντιγονικούς τους στόχους.**
- **Ελαττωματική ή ανεπαρκής κάθαρση των σχηματιζόμενων ανοσοσυμπλεγμάτων που εναποτίθενται στο τοίχωμα των αγγείων και προκαλούν βλάβη των ιστών.**

ETIOPATHOGENESIS OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA



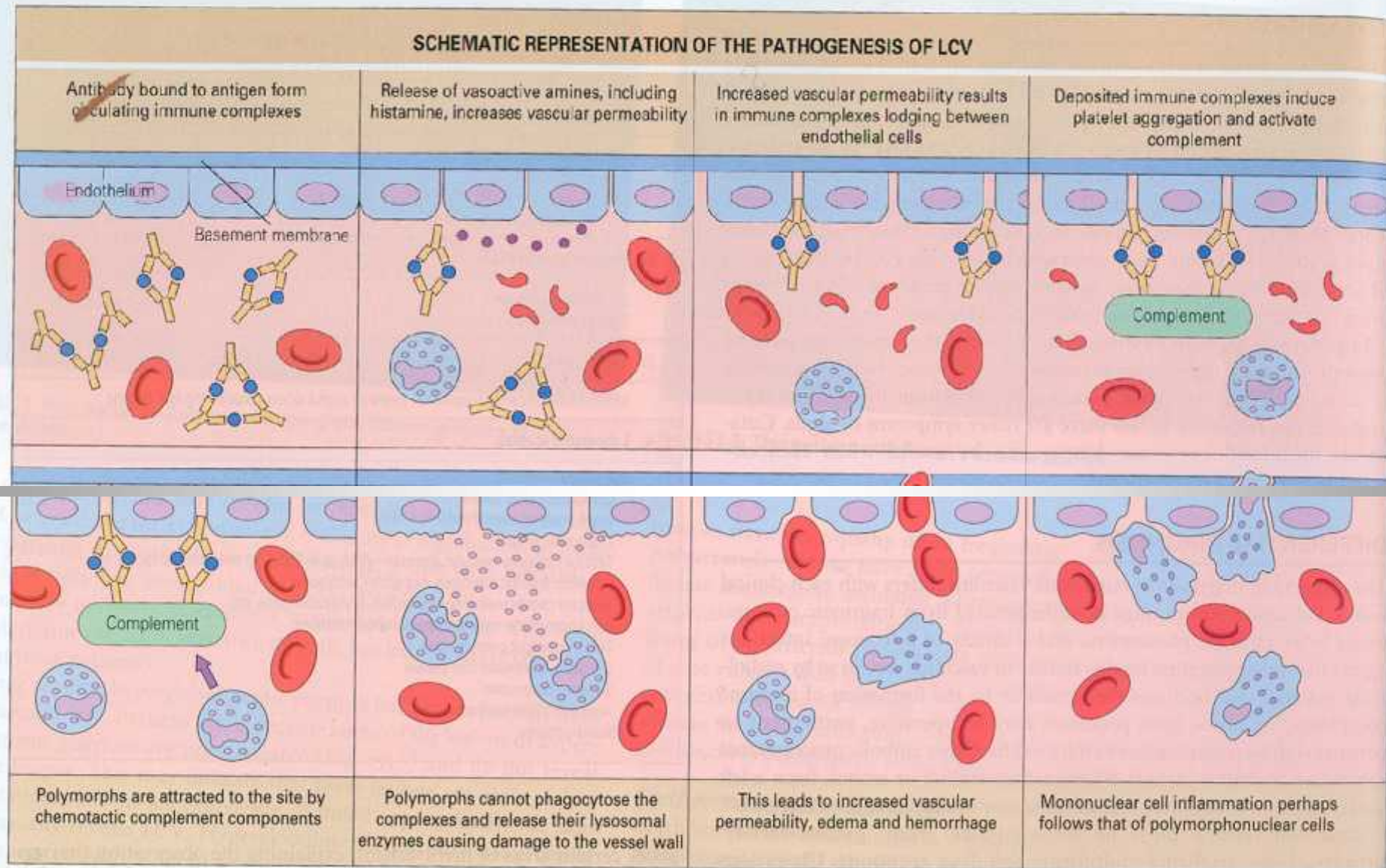


Fig. 155.10 Schematic representation of the pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis.

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- **Κλινικές εκδηλώσεις**
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

Κλινικές εκδηλώσεις

Τύπος κρουσφαιριναιμίας	Παθογενετικό υπόβαθρο κλινικών εκδηλώσεων
Τύπος I	Σ. υπεργλοιότητας και/ή θρόμβωση
Τύπος II (μικτή κρουσφαιριναιμία)	Αγγείιτιδα από ανοσοσυμπλέγματα Υπερπλασία Β κυττάρων
Τύπος III (μικτή κρουσφαιριναιμία)	Αγγείιτιδα από ανοσοσυμπλέγματα Υπερπλασία Β κυττάρων

Κλινικές εκδηλώσεις

Τύπος I CCs

- **Ασυμπτωματική**
- **Νευρολογικές διαταραχές**
 - Κεφαλαλγία
 - ίλιγγος
 - δ/χές όρασης
 - αταξία, σύγχυση, άνοια
 - ΑΕΕ
- **Σ. Raynaud**
- **Ισχαιμία δακτύλων**
- **Δικτυωτή πελίωση**
- **Πορφύρα**

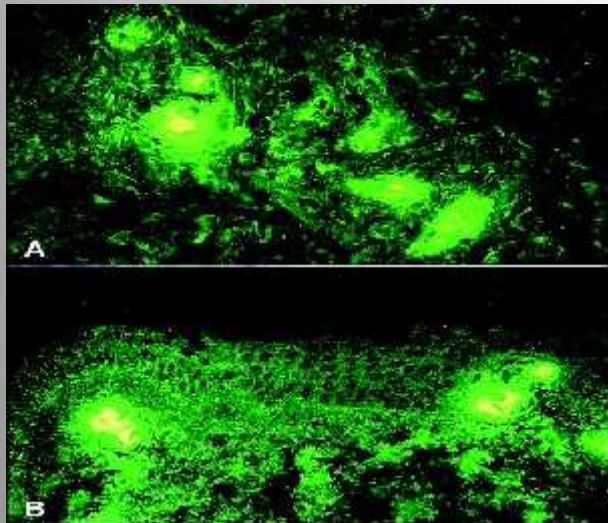


Κλινικές εκδηλώσεις MC II/III CGs

- **Γενικά συμπτώματα (αδυναμία, εύκολη κόπωση, πυρετό)**
- **Δέρμα**
- **Μυοσκελετικό σύστημα**
- **Νεφροί**
- **Περιφερικό νευρικό σύστημα**
- **Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές**
- **Άλλες**

Δέρμα

- Ψηλαφητή πορφύρα ~95%
- Υπέρχρωση δέρματος 30-50%
- Raynaud's s. 25%
- Έλκη κάτω άκρων 10-25%



Μυοσκελετικό σύστημα

- Αρθραλγίες
 - Μυαλγίες
 - Αρθρίτιδα
 - Ήπια μη-διαβρωτική ολιγοαρθρίτιδα
 - συμμετρική διαβρωτική πολυαρθρίτιδα RA-like
- } >70%

Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *Wener MH, et al.Arthritis Rheum 2004,50Q2305-8*

Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Bombardieri et al.Arthritis Res Ther 2004;6:137-41*

Νεφροί

Κρυσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα

Μορφολογικός τύπος	Κλινικό σύνδρομο	Ανοσοιστοχημικός τύπος	Μηχανισμός καθίζησης των CGs
Μεμβρανουπερπλαστική ΣΝ με θρόμβους	Οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο	Ενδοαυλικοί θρόμβοι στα σπειραματικά τριχοειδή	Οξεία, μαζική καθίζηση IC/CGs
Μεμβρανουπερπλαστική ΣΝ χωρίς θρόμβους	Νεφρωσικό σύνδρομο	Διάχυτες υπενδοθηλιακές εναποθέσεις	Χρόνια εναπόθεση IC/CGs
Μεσαγγειουπερπλαστική	Αιματουρία, πρωτεинуρία	Μεσάγγειο	Αρχικό στάδιο εναπόθεσης IC/CGs

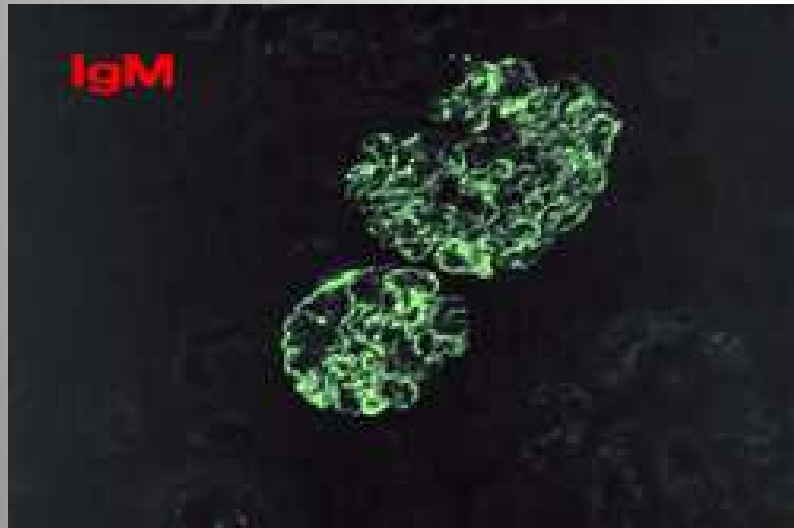
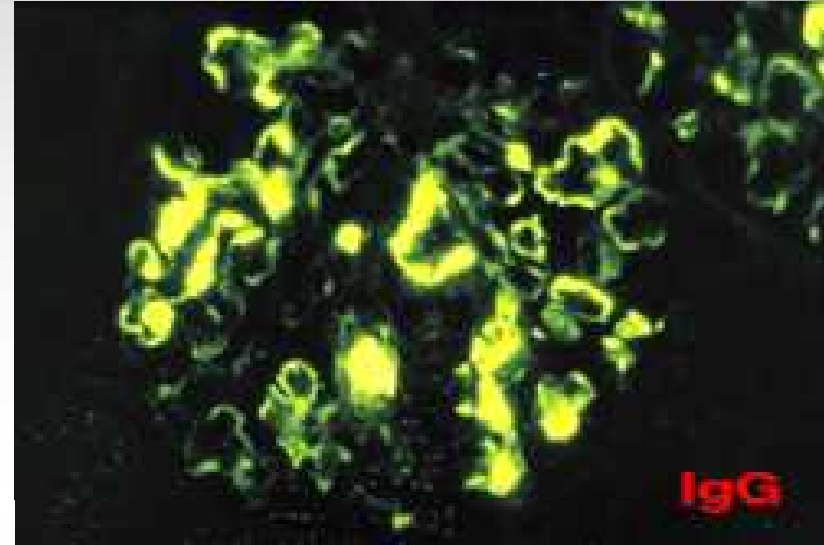
**Ενδοτριχοειδική υπερπλασία με
υπενδοθηλιακές εναποθέσεις(MYSEN I)**

Συσσώρευση μονοκυττάρων-μακροφάγων(CD68)

**ΗΜ. Τεράστιες υπενδοθηλιακές
εναποθέσεις.**

**Θρόμβοι άμορφοι, ηωσινοφιλικοί και PAS
θετικοί.**

Ανοσοφθορισμός IgG και IgM εναποθέσεις



Περιφερικό νευρικό σύστημα

- Περιφερικές αισθητικές διαταραχές (>90%)
 - Παραισθησίες, αιμωδίες, αίσθημα καύσου
- Πολλαπλή μονονευρίτιδα
- Περιφερική μεμονωμένη κινητική νευροπάθεια (<5%)

Ιστολογικά :

- φλεγμονώδης βλάβη των αγγείων των νεύρων, λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων CGs στο τοίχωμά τους με ή χωρίς ενδοαυλικούς θρόμβους
- Δευτεροπαθής εκφύλιση του νευράξονα.

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

- Λεμφοκυτταρικές διηθήσεις του ήπατος ,σπληνός και μυελού των οστών από Β λεμφοκύτταρα που φέρουν στην επιφάνειά τους μονοκλωνικό RF (IgMκ).
 - “Early lymphomas ” (SLL,IC)
- 5-10% επιθετικά B-NHL
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης B-NHL στη MC X35 μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

- Η χρόνια ηπατίτιδα C, ανεξάρτητα από την παρουσία MC ενέχει υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης B-NHL (>X2)
 - SLL,IC, MZL, DLBCL
- HCV-associated MC ο κίνδυνος ανάπτυξης B-NHL πολλαπλασιάζεται.

Monti G. et al. Arch Inter Med 2005;165: 101-105

De Sanjose S et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:451-458

Saadoun D. et al. Arch Intern Med 2006;166:2101-2108

29 από τους 133 ασθενείς με non-HCV-associated MC (22%) είχαν αναπτύξει B-NHL (κυρίως SLL και MZL)

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη B-NHL στους ασθενείς με non-HCV-associated MC

- CGs >0,6g/l**
- Η παρουσία κρυοσφαιριναιμικής αγγειίτιδας**
- Η Υπογαμμασφαιριναιμία**

Άλλες

- Ξηροφθαλμία-ξηροστομία (sicca syndrome)
- Σπληνομεγαλία (>30%)
- Υποτροπιάζον κοιλιακός πόνος (20%)
- Προσβολή ΚΝΣ
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Ηπατομεγαλία ή παθολογικές δοκιμασίες λειτουργίας του ήπατος ή παθολογική ηπατική βιοψία (>90%)

*Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta analysis.
Kayali Z. et al. Hepatology 2002;36:978-85*

Table 5. Characteristics of Mixed Cryoglobulinemia (MC) in Patients With and Without Hepatitis C Virus (HCV)*

Variable	Without HCV		With HCV	P Value	
	Patients With Non-HCV-Related MC Vasculitis (n = 65)	Patients With Essential MC (n = 26)	Patients With HCV-Related MC Vasculitis (n = 118)	A†	B‡
	Age at diagnosis, y	63.7 ± 15.5	62.4 ± 16.4	64.9 ± 13.6	.56
Female sex	45 (69.2)	19 (73.1)	62 (52.5)	.02	<.001
<u>Clinical manifestation</u>					
Arthralgia or arthritis	29 (44.6)	13 (50.0)	68 (57.6)	.09	.47
Purpura	38 (58.5)	14 (53.8)	58 (49.2)	.22	.66
<u>Renal involvement</u>	41 (63.1)	14 (53.8)	17 (14.4)	<.001	<.001
Peripheral neuropathy	20 (30.8)	9 (34.6)	51 (43.2)	.09	.42
<u>B-cell non-Hodgkin lymphoma</u>	23 (35.4)	---	17 (14.4)	.001	---
<u>Immunological features</u>					
Type II MC	55 (84.6)	21 (80.8)	100 (84.7)	.98	.61
Cryoglobulin level, g/L	1.2 ± 1.6	0.9 ± 1.7	0.6 ± 0.9	.006	.33
Rheumatoid factor activity	43 (66.2)	13 (50.0)	98 (83.1)	.009	<.001
Low C4 complement level	49 (75.4)	16 (61.5)	64 (54.2)	.004	.49
<u>Antinuclear antibodies</u>	25 (38.5)	5 (19.2)	21 (17.8)	.002	.96
Anticardiolipin antibodies	5 (7.7)	4 (15.4)	20 (16.9)	.08	.84
Gammaglobulin level, g/L	8.3 ± 4.8	10.4 ± 4.1	12.4 ± 3.2	<.001	.01
<u>Thrombocytopenia</u>	11 (16.9)	4 (15.4)	19 (16.1)	.88	.83
<u>Outcome</u>					
Death	13 (20.0)	6 (23.1)	13 (11.0)	.12	.06

*Data are given as number (percentage) or as mean ± SD unless otherwise specified.

†Comparison between patients with non-HCV-related MC vasculitis vs patients with HCV.

‡Comparison between patients with essential MC vs patients with HCV.

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- **Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση**
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

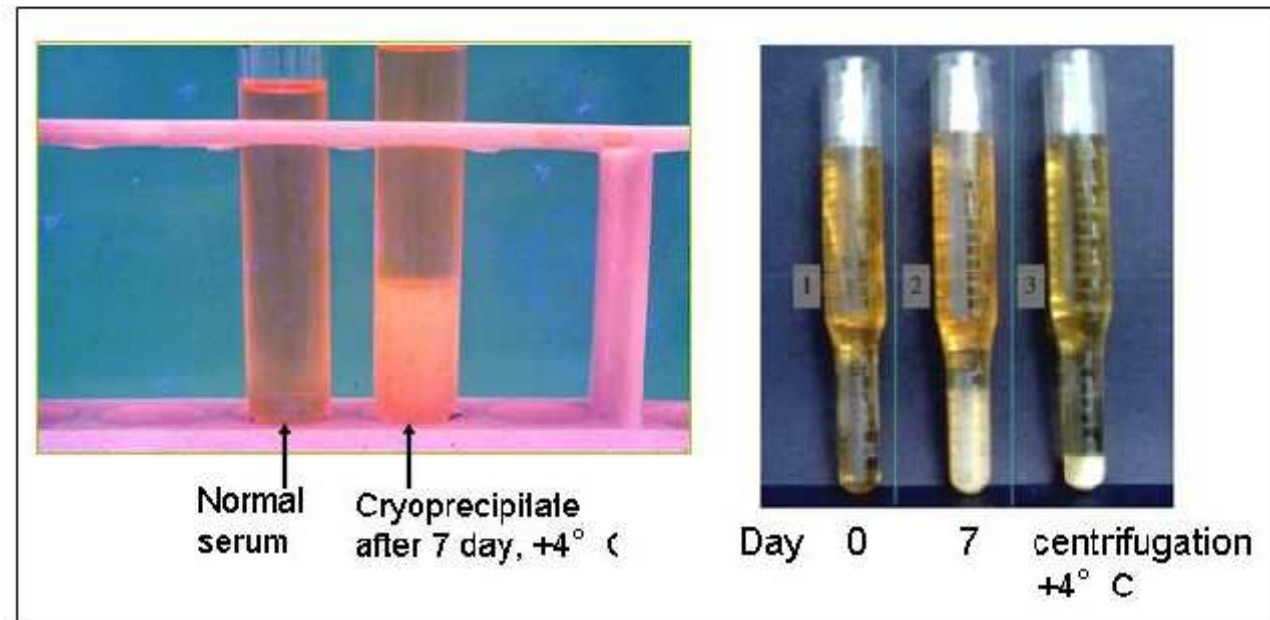
Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση

1. Έλεγχος παρουσίας κρυσφαιρινών CGs

1α. Κρυσκρίτης

1β. Ποσοτικός προσδιορισμός της απόλυτης τιμής των CGs.

1γ. Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση για τον πλήρη χαρακτηρισμό των CGs.



MC Figura 1.

À sinistra: campiche di siero di paziente con CM confrontato con siero normale.

À destra: provette con siero appena isolato dopo 7 gg a -4° C e dopo centrifugazione a freddo per la misurazione del criocritico.

Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση

- **2. Μέτρηση RF**
 - Θετικός στη MC (II/III)
- **3. Μέτρηση επιπέδων των στοιχείων του συμπληρώματος**
 - χαμηλά επίπεδα CH50, C1q, C2, C4
 - C3 συνήθως φυσιολογικό
- **4. Έλεγχος παρουσίας HCV λοίμωξης**
 - Anti-HCV Ab , HCV-RNA και γονότυπος HCV
- **5. Έλεγχος παρουσίας αυτοαντισώματων (ANA, ASMA, AMA, antiRo/La, ATA κα)**

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- **Διάγνωση**
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

PRELIMINARY CLASSIFICATION CRITERIA FOR THE CRYOGLOBULINAEMIC VASCULITIS

Satisfied if at least two of the three items (questionnaire, clinical, laboratory) are positive
the patient must be positive for serum cryos in at least 2 determinations at ≥ 12 week interval

(i) Questionnaire item: at least two out of the following

- Do you remember one or more episodes of small red spots on your skin, particularly involving the lower limbs?
- Have you ever had red spots on your lower extremities which leave a brownish color after their disappearance?
- Has a doctor ever told you that you have viral hepatitis?

(ii) Clinical item : at least three out of the following four (present or past)*

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Constitutional symptoms • Articular involvement • Vascular involvement | <ul style="list-style-type: none"> Fatigue Low grade fever (37–37.9°C, >10 days, no cause) Fever (>38°C, no cause) Fibromyalgia Arthralgias Arthritis Purpura Skin ulcers Macrophage infiltration |
|--|--|

Ειδικότητα 93,6%
Ευαισθησία 88,5%

- Neurologic involvement

Limits

1. Δεν μπορούν να εφαρμοστούν στην τύπου I CGs
2. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παρουσία CGs

VASCULITIC CNS INVOLVEMENT

iii. Laboratory item : at least two out of the following three (present)

- Reduced serum C4
- Positive serum rheumatoid factor
- Positive serum M component

S De Vita et al. May 2011

*See text for details

Διαγνωστικά κριτήρια

Invernizzi F et al. Clin Exp Rheumatol 1995

- **Αυξημένος κρυοκρίτης >1% που επιμένει για 3-6 μήνες συν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα δύο:**
 - Κλινικές ενδείξεις κρυοσφαιριναιμικής αγγειίτιδας(CV) ή θρόμβωσης, όπως ψηλαφητή πορφύρα, ειδικά με αποδεδειγμένη λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα στη βιοψία ή χαμηλό C4.
 - Άμεση απόδειξη της παρουσίας των CGs σε δείγμα βιοψίας από περιοχές αγγειίτιδας ή θρόμβωσης, μετά από απομόνωσή τους με έκπλυση και κατόπιν κρυοκαθίωσης και ανοσοκαθήλωσης.

UpToDate 2011

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- **Διαφορική διάγνωση**
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- Πρόγνωση

TABLE 160.6. COMPARISON OF THE DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME (SS) AND MIXED CRYOGLOBULINEMIA (MC)

	Primary SS	MC
Sex ratio (M:F)	1:10	1:3
Keratoconjunctivitis sicca/Xerostomia	+++	+
Arthralgia	++	++
Raynaud's phenomenon	+	+
Renal involvement	Interstitial	Glomerular
Liver involvement	+	+++
Purpura	+	++
Lymphoproliferative disorder	+	+
Antinuclear antibodies	+++	+
Anti -Ro/La antibodies	++	+/-
Rheumatoid factor	+++	+++
Hypergammaglobulinemia	+++	+++
Reduced C4 level	+	+++
Circulating immune complexes	++	++
Cryoglobulins	+	+++

Διαφορική διάγνωση

- **Συστηματικές αγγειίτιδες των μικρού μεγέθους αγγείων**
 - Πορφύρα Henoch Schönlein
 - ANCA(+) αγγειίτιδες (WG,MP, Churg-Strauss)
 - Αγγειίτιδα που σχετίζεται με βακτηριακές λοιμώξεις (μεταστρεπτοκοκκική, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα,)
 - Αγγειίτιδα στα πλαίσια νοσημάτων συνδετικού ιστού(ΣΕΛ,ΡΑ)
 - Αγγειίτιδα από φάρμακα(hypersensitivity v.)
- **Θρομβωτικές-εμβολικές καταστάσεις**
 - ΑΦΣ, ΘΘΠ, ΑΟΣ

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- **Αντιμετώπιση**
 - **Non-HCV-associated MC**
 - **HCV-associated MC**
- Πρόγνωση

Αντιμετώπιση non-HCV-associated CV

Annals of the
RHEUMATIC DISEASES
The EULAR Journal

EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

March 2009 Vol68 No3

Κλινική εκδήλωση	Θεραπεία εφόδου Σύσταση No. 12 και 9	Θεραπεία συντήρησης Σύσταση No. 10
Σοβαρή γενικευμένη αγγειίτιδα	Κυκλοφωσφαμίδη p.o 2mg/Kg/day (max 200mg/day)ή iv 15mg/Kg(max 1,2g) / 2 εβδομάδες για τις πρώτες 3 ώσεις και στη συνέχεια 1 ώση κάθε 3 εβδομάδες για τους επόμενους 3-6 μήνες. Prednisolone 1mg/Kg/day (max 60 mg/day) για 1 μήνα -> 10 mg/day ή λιγότερο ή iv ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης	Χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών + AZA ή MTX ή Λεφλουνομίδη
Ταχέως εξελισσόμενη νεφρική νόσος	Τα παραπάνω σε συνδυασμό με Πλασμαφαίρεση	

Αντιμετώπιση non-HCV-associated MC

Annals of the
RHEUMATIC DISEASES
The EULAR Journal

EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

March 2009 Vol68 No3

Εναλλακτικές θεραπείες εφόδου σε υποτροπιάζουσα, ανθεκτική ή εμμένουσα νόσο Σύσταση No. 11

Φάρμακο	Δόση	Reference
Intravenous immunoglobulin	2g/kg over 5 days	Muso et al, Jayne et al
infliximab	3-5 mg/Kg/infusion every 1 to 2 months	Booth et al
Mycophenolate mofetil	2g/day	Koukoulaki et al, Stassen et al
Rituximab	375mg/m ² bsa weekly for 4 weeks	Keogh et al, Stasi et al, Brihaye et al, Eriksson et al

Αντιμετώπιση HCV-associated CV

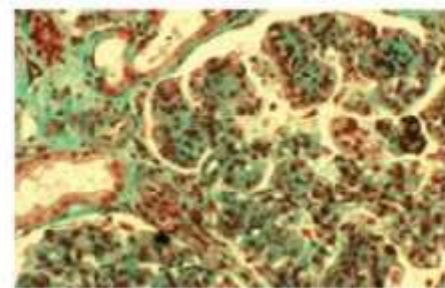
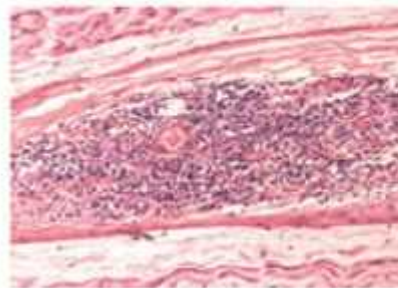
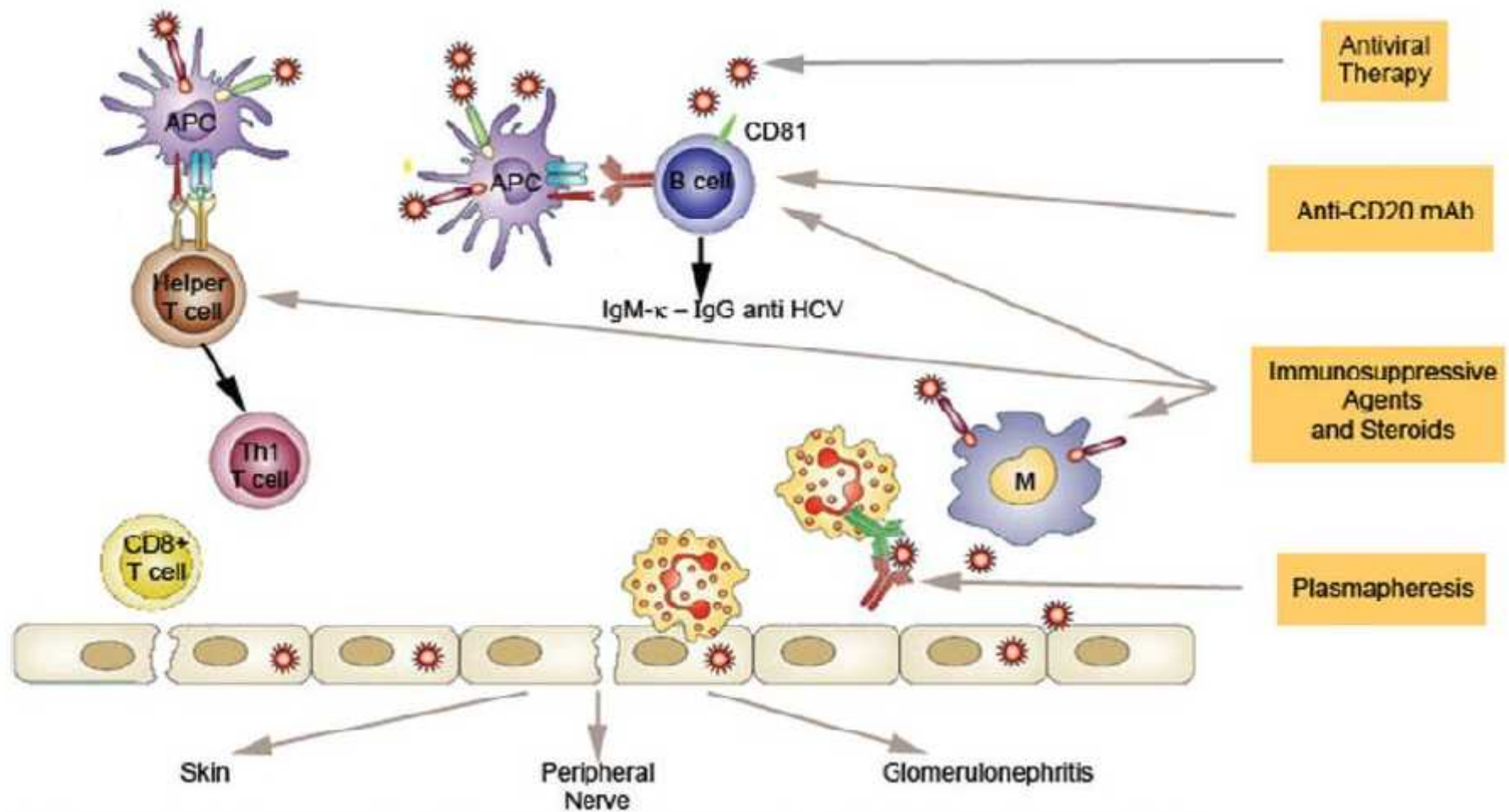


Table 3 Treatment of HCV Infection in Patients with Chronic Kidney Disease (CKD)⁹⁴

Stage of CKD*	Interferon (IFN)	Ribavirin
1 and 2	Peg-IFN- α -2a: 180 μ g/week Peg-IFN- α -2b: 1.5 μ g/kg/week	800-1200 mg/day
3 and 4	Peg-IFN- α -2a: 135 μ g/week Peg-IFN- α -2b: 1.0 μ g/kg/week	Stage 3: 400-800 mg/day Stage 4: not recommended†
5	Peg-IFN- α -2a: 135 μ g/week Pegylated IFN alfa-2b: 1.0 μ g/week	Not recommended†
5D (dialysis)	IFN- α -2a: 3 MU thrice weekly IFN- α -2b: 3 MU thrice weekly	Not recommended†

HCV = hepatitis C virus; Peg-IFN = pegylated alfa interferon; MU = million IU.

*Stage 1: glomerular filtration rate (GFR) >90 mL/min/1.73 m²; stage 2: GFR 60-89 mL/min/1.73 m²; stage 3: GFR 30-59 mL/min/1.73 m²; stage 4: GFR 15-29 mL/min/1.73 m²; stage 5: GFR <15 mL/min/1.73 m² (Adapted from the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation).⁹⁵

†The use of ribavirin is not recommended, if plasma concentrations of the drug cannot be measured (see text).

Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C–related mixed cryoglobulinemia

David Saadoun,^{1,2} Mathieu Resche Rigon,³ Damien Sene,¹ Benjamin Terrier,^{1,2} Alexandre Karras,⁴ Laurent Perard,⁵ Yoland Schoindre,¹ Brigitte Coppéré,⁵ François Blanc,⁶ Lucile Musset,⁷ Jean-Charles Piette,¹ Michele Rosenzweig,² and Patrice Cacoub^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; ²Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 7067, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris; ³Department of Biostatistics, Hôpital Saint-Louis, Paris; ⁴Department of Nephrology, Hôpital Européen George Pompidou, Paris; ⁵Department of Internal Medicine, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; ⁶Department of Internal Medicine, Hôpital Lapeyronie, Montpellier; and ⁷Department of Immunobiology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

- Προοπτική μελέτη που περιέλαβε 93 ασθενείς με HCV-σχετιζόμενη MC αγγειίτιδα μεταξύ 2001 και 2008
- Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Peg IFNa + Ribavirin για συνολικά 48 εβδομάδες.
- 38 ασθενείς έλαβαν Rituximab: είτε 375mg/m² iv(τις ημέρες 1,8,15 και 22; n=31) είτε 1000 mg iv(τις ημέρες 1 και 15; n=7) και ακολούθησε 1 μήνα αργότερα η έναρξη της αντιϊκής θεραπείας.
- Οι υπόλοιποι 55 ασθενείς έλαβαν μόνο αντιϊκή θεραπεία.

Συνολικά αποτελέσματα

- Πλήρης κλινική ύφεση σε 73,1% (68 από 93)
- Εξαφάνιση των κρυσφαιρινών σε 52,7%(49 από 93)
- Εμμένουσα ιολογική απάντηση σε 59,1%(55 από 93)

Συγκριτικά αποτελέσματα

- Ταχύτερη επίτευξη κλινικής ύφεσης με Rituximab συν αντι-ιική θεραπεία vs αντι-ιικής θεραπείας μόνο (5,4 mos vs 8,4 mos, $p=0,004$).
- Καλύτερο ποσοστό απάντησης νεφρικής νόσου (80,9 vs 40% πέτυχαν πλήρη ύφεση, $p=0,04$).
- Υψηλότερο ποσοστό απομάκρυνσης των κρυσφαιρινών (68,4% vs 43,6%)
- Καμιά διαφορά στην ιική απάντηση μεταξύ των 2 ομάδων.

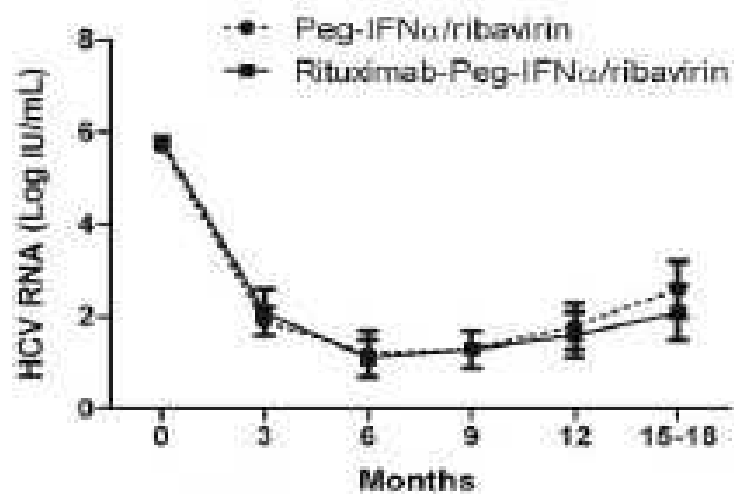
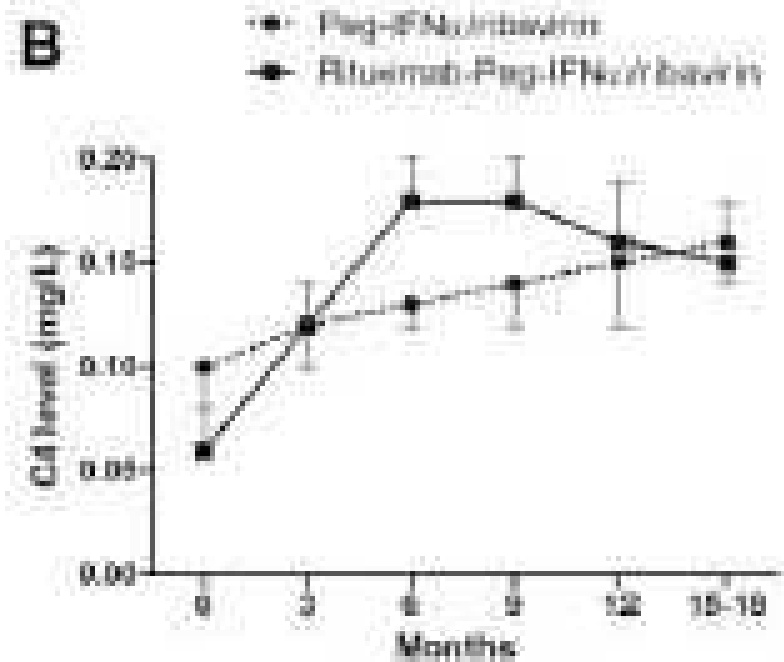
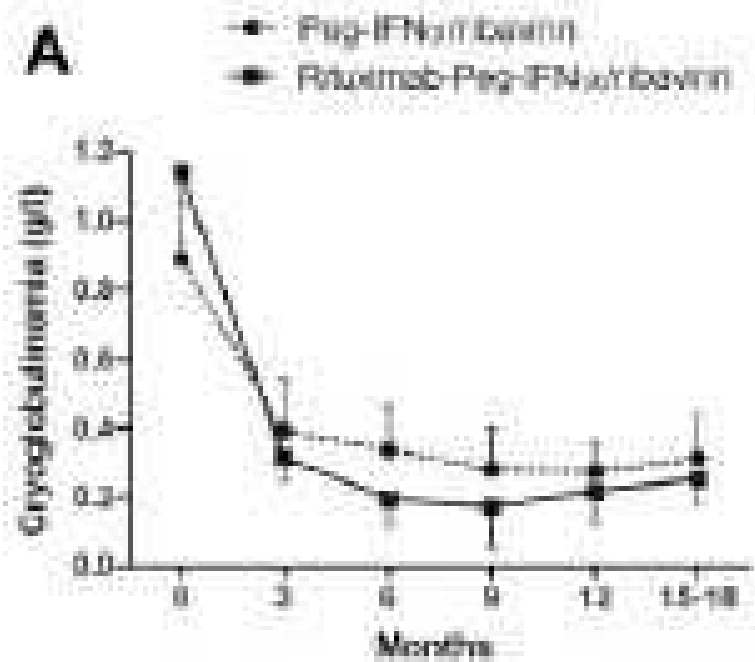
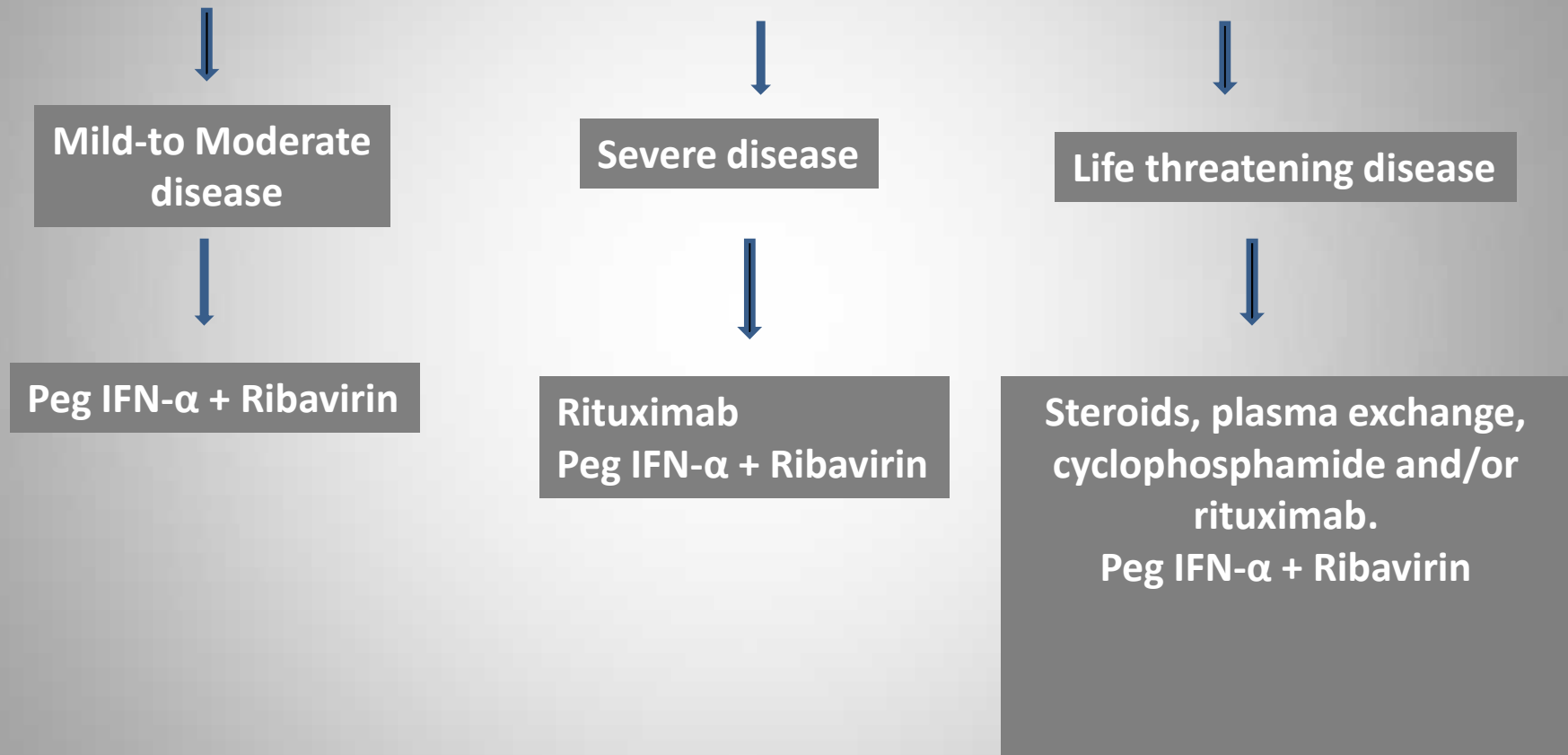


Figure 3. Course of HCV viral load in HCV-MC patients according to the type of treatment. RBV indicates ribavirin.

**Therapeutic strategies in
HCV-related Cryoglobulinaemic Vasculitis**



Saadoun, Rheumatology 2007;46

Iannuzzella F. et al, The American Journal of Medicine 2010;123

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

- Ορισμοί-έννοιες
- Κατάταξη CGs
- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια
 - Τύπος I
 - Τύπος II/III (MC)
- Κλινικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση
- Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Αντιμετώπιση
 - Non-HCV-associated MC
 - HCV-associated MC
- **Πρόγνωση**

Πρόγνωση MC II/III

TABLE 160.3 ACUTE CAUSES OF DEATH IN MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Mortality rate 16-66%	
Acute cause of death	%
Stroke	5-25%
Hepatocellular carcinoma	10-12%
Liver involvement	13-18%
Lymphoma	13-21%
Pulmonary involvement	10-21%
Renal involvement	21-33%
Gastrointestinal involvement	12,5%
Infection	25-26%
Vasculitis	13-31%
More than one cause	25-36%
Miscellaneous	25%
Unknown	18-43%

Πρόγνωση MC II/III

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με υψηλή θνητότητα

- **Η μεγάλη ηλικία**
- **Η νεφρική συμμετοχή**
- **Η αγγειίτιδα του εντέρου**
- **Η διάχυτη εκτεταμένη αγγειίτιδα**

Ferri C. et al. Semin Arthritis Rheum 2004;6:355-374

Della Rossa et al. Clin Exp Rheumatol 2008;26

Patients with mixed cryoglobulinemia syndrome may be referred to different specialities according to the prevalent symptom(s)

**Arthralgias,
Raynaud's, SS**

Rheumatology

**Chronic
Hepatitis**

Hepatology

purpura

Dermatology

MPGN

Nephrology

**peripheral
neuropathy**

Neurology

lymphoma

Hematology