

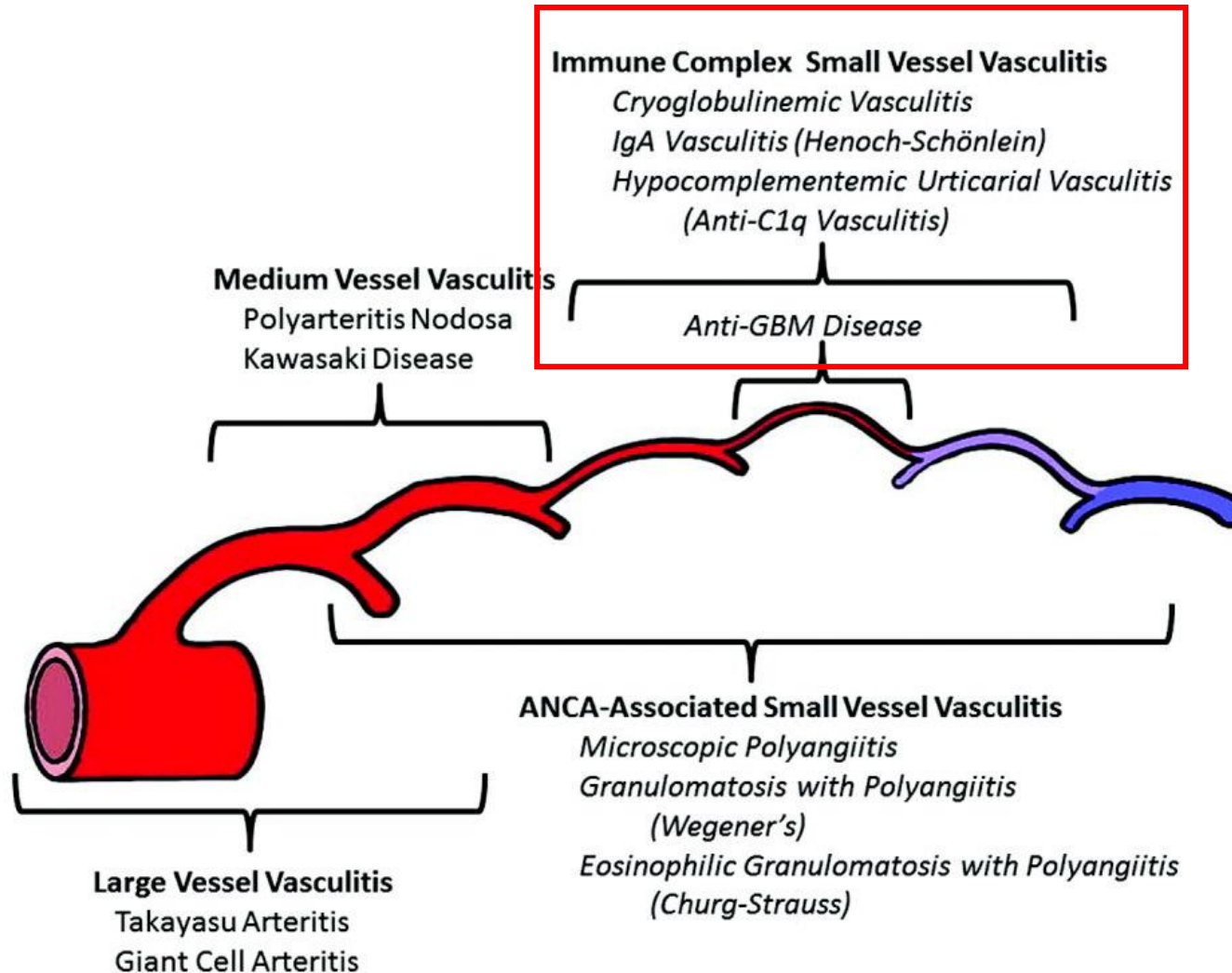
# 4ο Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στη Ρευματολογία

Συστηματικές ρευματικές παθήσεις IV: Αγγειίτιδες  
*Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ανοσοσυμπλέγματα*



Κωνσταντίνος Μελισσαρόπουλος  
Επιμελητής Β' ΕΣΥ  
Ρευματολογικό Τμήμα  
ΓΝ Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

# CHCC2012 ταξινόμηση: ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων



# Αγγειίτιδες μικρών αγγείων: διαχωρισμός ανάλογα με τον προσβεβλημένο ιστό

## ▪ Δερματική προσβολή

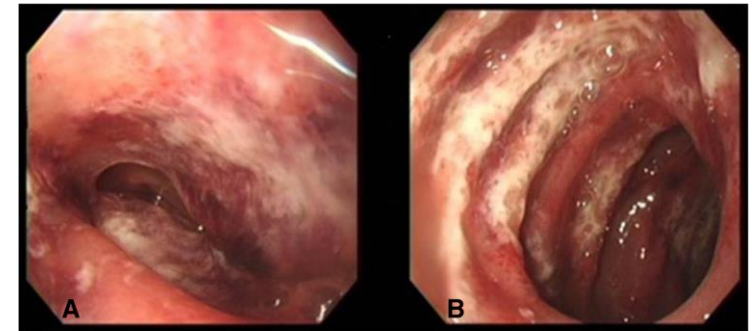
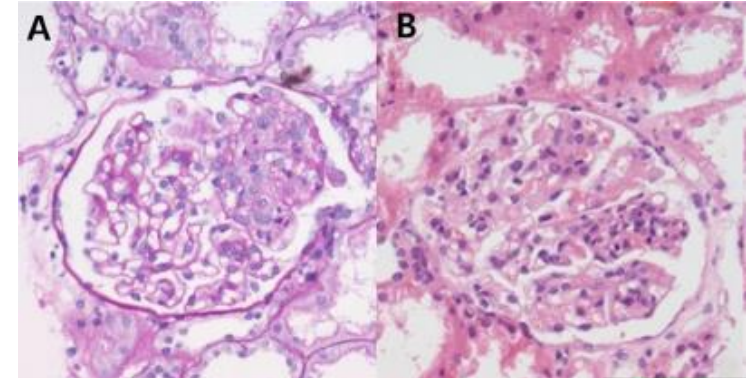
- Βασικό κλινικό εύρημα η **ψηλαφητή πορφύρα**
- Μη ειδικό εύρημα
- Ψάξε για συνυπάρχουσα σπλαγχνική προσβολή

## ▪ Προσβολή εσωτερικών οργάνων

- Νεφροί, ΓΕΣ, Πνεύμονες
- Απειλητική για μόνιμη βλάβη και για τη ζωή
- Συχνή η προσβολή του νεφρικού σπειράματος



Cureus 14(6): e26385



# Δεν είναι πάντα “αγγειίτιδα”: *Vasculitis mimics*

TABLE 4: Conditions that mimic SVV.

## Isolated skin vasculitis mimics

### Purpuric lesions

Drug eruptions, erythema multiforme, arthropod bites, infectious emboli (endocarditis), pigmented purpura, cellulitis, viral exanthems, hemorrhagic lesions, scurvy, antiphospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopenia, warfarin necrosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, amyloidosis

### Urticarial lesions

Urticaria, arthropod bites, serum sickness-like eruption, autoinflammatory diseases, Sweet's syndrome, viral exanthems, Schnitzler's syndrome

### Nodular lesions

Panniculitis, granulomatous diseases, cutaneous neoplasm, superficial phlebitis

### Ulcers

Venous hypertension, peripheral artery disease, pyoderma gangrenosum, calciphylaxis, hypercoagulable diseases, livedoid vasculopathy, chronic infections, hemoglobinopathies

### Livedo reticularis

Paraproteinemia, livedoid vasculopathy, purpura fulminans, hypercoagulable diseases, thrombotic microangiopathies

*Int J Rheumatol.* 2020;2020:8392542

Calciphylaxis

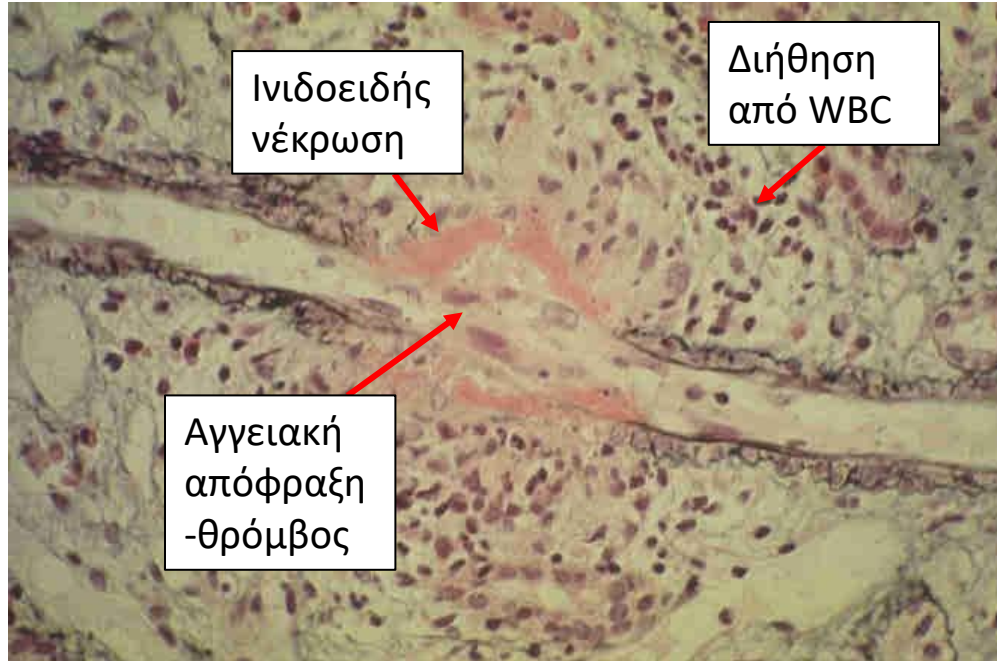


Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

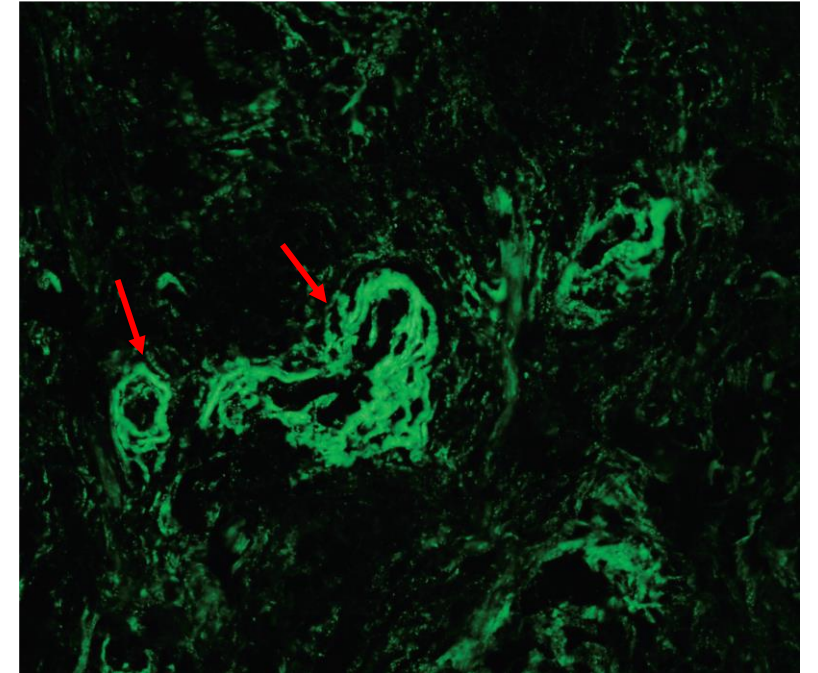


*Am Board Fam Pract* 2001;14:451–6

# Ιστολογική εξέταση - ανοσοφθορισμός



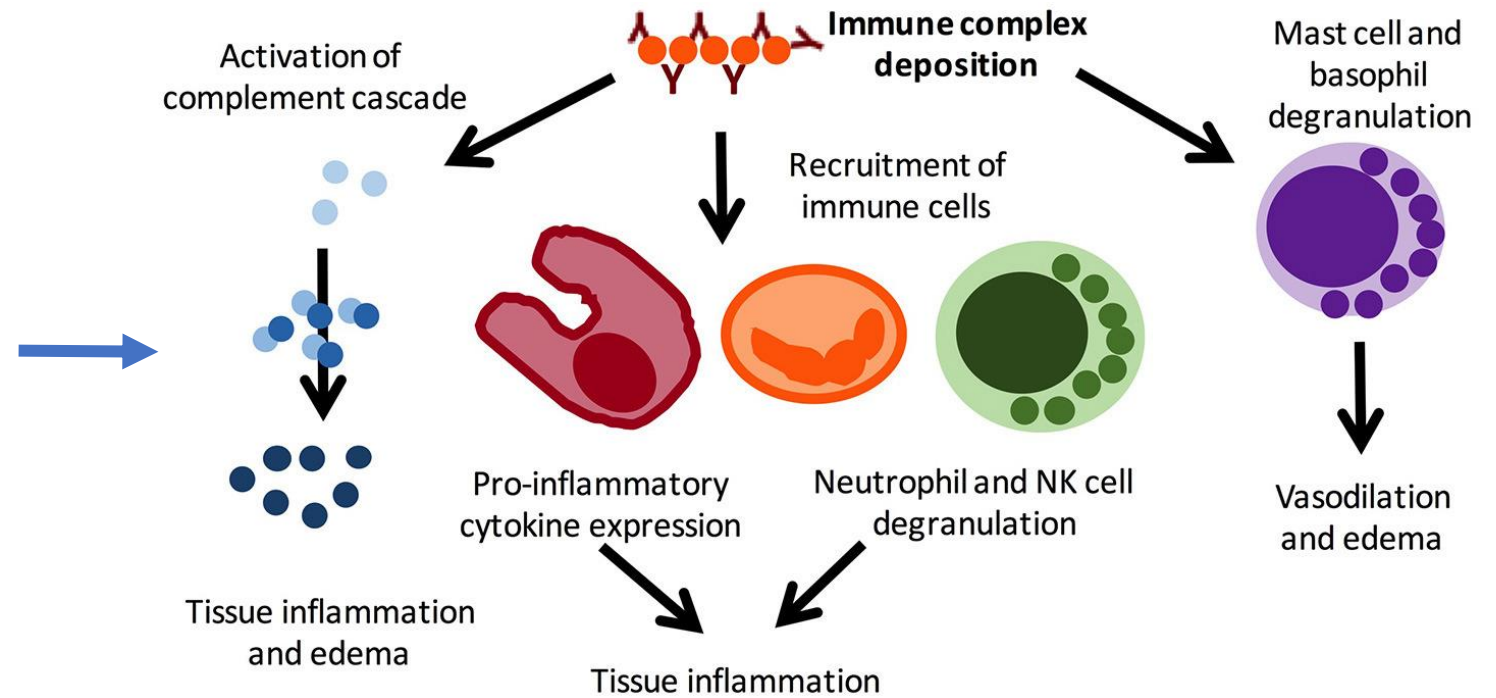
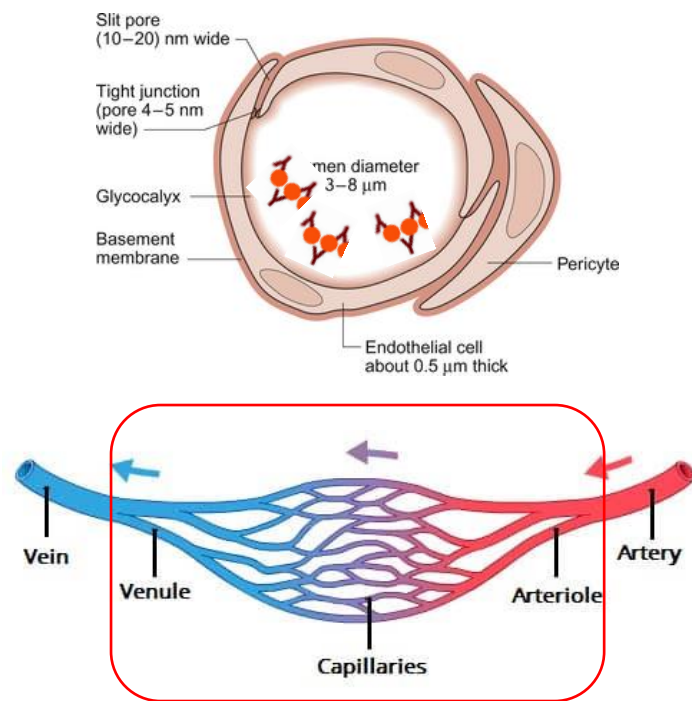
Λευκοκυτταροκλασία: Ουδετερόφιλα με εικόνα απόπτωσης και ρήξη πυρήνα (nuclear dust)



Am J Clin Pathol 2014;142:370-374

Εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος

# Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ανοσοσυμπλέγματα: Μηχανισμός βλάβης



Εναπόθεση ανοσοσφαιρινών, ενεργοποίηση συμπληρώματος και προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων με παραγωγή κυτταροκινών

# Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με ανοσοσυμπλέγματα

## ■ Πρωτοπαθείς

1. Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα
2. IgA αγγειίτιδα (Henoch-Schönlein)
3. Κνιδωτική αγγειίτιδα
4. Anti-GBM νόσος (σ.Goodpasture)

## ■ Δευτεροπαθείς

- Σχετιζόμενες με λοιμώξεις
- Σχετιζόμενες με φάρμακα
- Σχετιζόμενες με νεοπλασίες
- Σχετιζόμενες με άλλες ρευματικές παθήσεις (ΣΕΛ, ΡΑ)

# 1.Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα

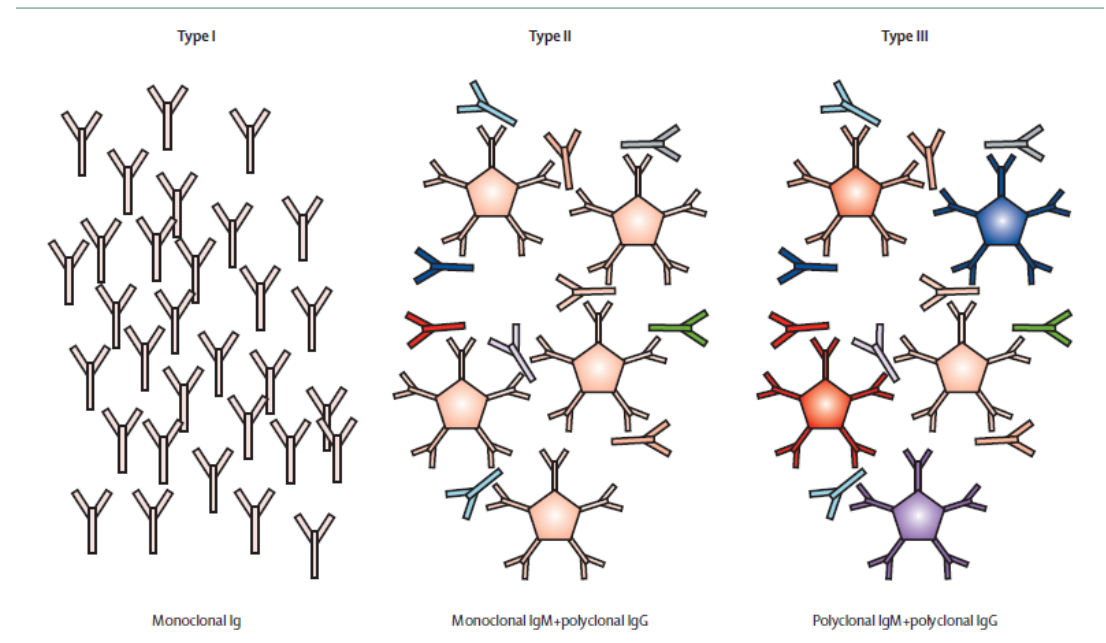
- Αγγειίτιδα που σχετίζεται με την παρουσία κρυοσφαιρινών στον ορό των ασθενών
- Μεικτού τύπου κρυοσφαιρίνες
- Συχνά συνυπάρχει υποκείμενο νόσημα
- Η δερματική προσβολή με τη μορφή ψηλαφητής πορφύρας είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση
- Προσβολή περιφερικών νεύρων, αρθρώσεων και νεφρού
- Η επιδημιολογία της πάθησης ακολουθεί την επιδημιολογία της λοίμωξης από HCV, που είναι και ο βασικός παράγοντας που σχετίζεται με τη νόσο
- 30-100% των ασθενών με μεικτή κρυοσφαιριναιμία είναι HCV+
- 12-56% των HCV+ ασθενών έχουν κρυοσφαιρίνες στον ορό τους
- Αυξημένος επιπολασμός στις Μεσογειακές χώρες



# Κρυοσφαιρίνες: Ορισμοί και υποκείμενα νοσήματα

Κρυοσφαιρίνες: Ανοσοσφαιρίνες (Ig) στον ορό που καθιζάνουν <math><37^{\circ}\text{C}</math> και διαλύονται στην αναθέρμανση

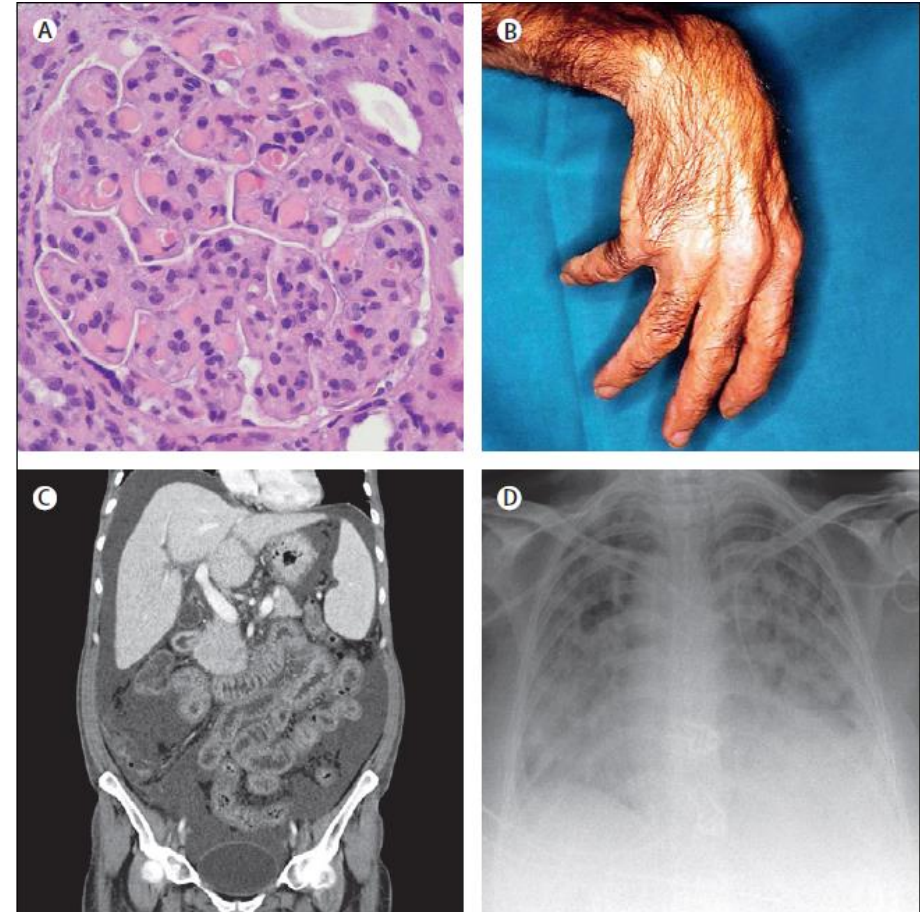
- Τύπου I: Μονοκλωνικές Ig (IgG ή IgM) [Πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφ. Waldenström, ΧΛΛ]
- Τύπου II: Μείγμα μονοκλωνικής IgM (ιδιότητες RF) και πολυκλωνικής IgG [λοιμώξεις (HCV, HBV, HIV), CTDs (SLE, Sjögren's)]
- Τύπου III: Μείγμα πολυκλωνικής IgG και πολυκλωνικής IgM [λοιμώξεις, CTDs]



# Κρυοσφαιριναιμία: Κλινικές εκδηλώσεις και υποκείμενα νοσήματα

- Η κρυοσφαιριναιμία δεν είναι πάντα συμπτωματική (<50%)
- Τύπου I (αιματολογικές κακοήθειες/μηχανισμός αγγειακής απόφραξης): ισχαιμία δακτύλων, νεκρωτικές δερματικές βλάβες, δικτυωτή πελίωση, Raynaud, σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Τύπου II και III μεικτή (λοιμώξεις, CTDs/μηχανισμός αγγειίτιδας μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων): Τριάδα Meltzer (αρθραλγίες, κόπωση, πορφύρα)
  - Δερματική προσβολή/λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
  - Περιφερική νευροπάθεια (κυρίως αισθητικού τύπου)
  - Προσβολή νεφρού (ηπιότερη κλινική πορεία, σπανιότερα νεφριτιδικό/νεφρωσικό σύνδρομο/ μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα)
  - Σπάνια προσβολή ΓΕΣ, πνεύμονα

# Κλινικές εκδηλώσεις



# Μεικτή κρυοσφαιριναιμία: παθογενετικός μηχανισμός

Χρόνια ανοσολογική  
διέγερση (λοιμώξεις-  
HCV, αυτοάνοσα  
νοσήματα)

Λεμφική υπερπλασία,  
αύξηση  
συγκεντρώσεων  
ολιγοκλωνικών ή/και  
πολυκλωνικών  
ανοσοσφαιρινών

Κρυοσφαιριναιμία και  
σηματισμός  
ανοσοσυμπλεγμάτων

Ανεπαρκής κάθαρση  
ανοσοσυμπλεγμάτων  
που οδηγούν στην  
εκδήλωση νόσου

Οι ασθενείς με μεικτή  
κρυοσφαιριναιμία  
έχουν αυξημένο  
κίνδυνο εμφάνισης Β  
λεμφώματος (5-22%  
έως τα 10 έτη από τη  
διάγνωση)

# Εργαστηριακός έλεγχος και διάγνωση

- Λήψη αίματος σε σωληνάρια προθερμασμένα στους 37-40°C χωρίς αντιπηκτικό
- Φυγοκέντρωση στους 37-40°C
- Ορός στο ψυγείο στους 4°C για 7 ημέρες
- Κρυσκρίτης
- Ανοσοκαθήλωση



Day 0 7 centrifugation +4°C

- Η διάγνωση μπαίνει στη βάση τυπικής προσβολής οργάνων (δέρμα, νεφροί, περιφερικά νεύρα) σε συνδυασμό με ανεύρεση κρυσφαιρινών
- ↓C4/ ↑RF στις μεικτές κρυσφαιριναιμίες
- Ιολογικός έλεγχος (HCV, HBV, HIV)
- Έλεγχος για πιθανή CTD (ANA, anti-DNA, anti-Ro, anti-La abs)
- Νεφρική λειτουργία
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού

Στη ΔΔ μπαίνουν οι υπόλοιπες αγγειίτιδες μικρών αγγείων και τα νοσήματα του συνδετικού ιστού

# Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Θεραπεία υποκείμενης κατάστασης (αιματολογική κακοήθεια, HCV λοίμωξη, αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα)
- Αναζήτηση υποκείμενου μηχανισμού (υπεργλοιοτητα έναντι αγγειίτιδας)
- Προσεκτική αξιολόγηση προσβολής οργάνων στόχων
- Τρεις βασικές θεραπευτικές στρατηγικές:
  - Κλασική ανοσοκαταστολή (GCs, CYC)
  - Αντιϊκές θεραπείες
  - Βιολογικοί παράγοντες (Rituximab)

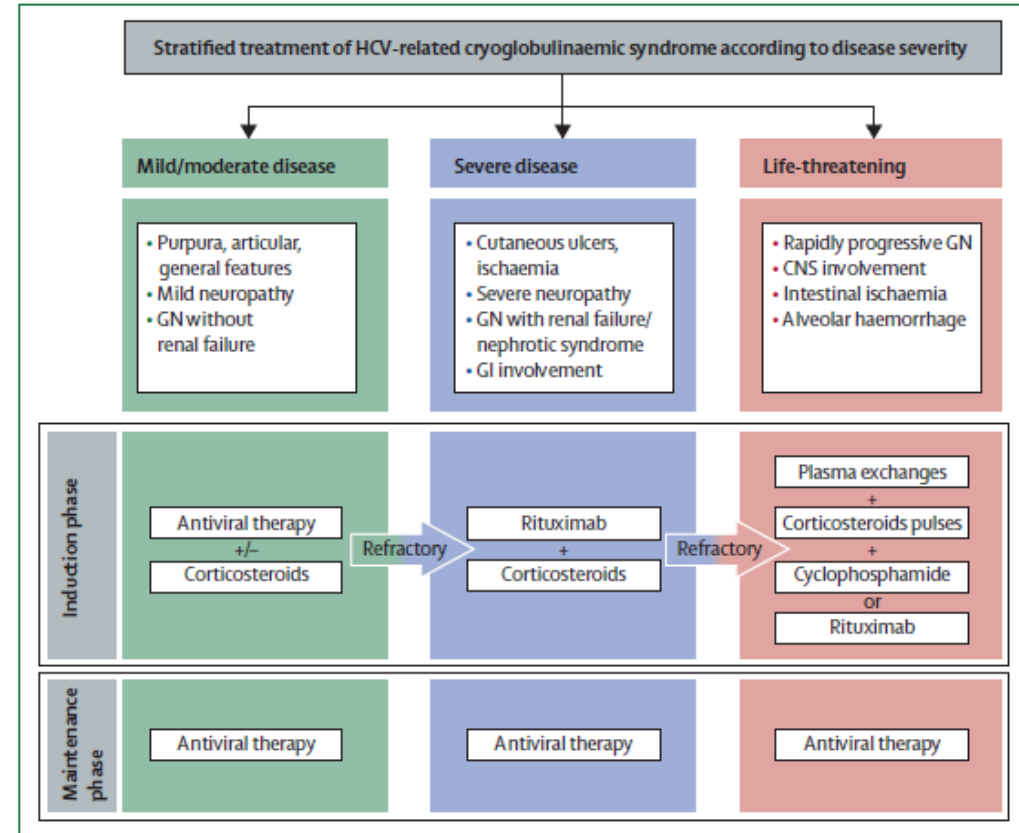


Figure 5: Proposed therapeutic algorithm for patients with HCV-related cryoglobulinaemic syndrome according to disease severity

## 2. IgA αγγειίτιδα (Henoch-Schönlein)

- Η συχνότερη συστηματική αγγειίτιδα της παιδικής ηλικίας
- **Εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμα των μικρών αγγείων**
- Κλινική τετράδα:
  - Ψηλαφητή πορφύρα
  - Αρθραλγίες/αρθρίτιδα
  - Κοιλιακό άλγος
  - Νεφρική προσβολή
- Συχνά αυτοπεριοριζόμενη στα παιδιά
- Μέση ετήσια επίπτωση στα παιδιά 30/100000
- Παιδιά <10 ετών (4-7 ετών)
- Μικρή υπεροχή των αγοριών
- Εποχιακή κατανομή με μεγαλύτερη επίπτωση χειμώνα και άνοιξη (συσχέτιση με λοιμώξεις αναπνευστικού)
- Οι ενήλικες δεν εμφανίζουν την ίδια εποχιακή κατανομή
- Σημαντικά σπανιότερη στους ενήλικες (<2/100000 ετήσια επίπτωση) αλλά με χειρότερη πρόγνωση

# IgA αγγειίτιδα: Κριτήρια ταξινόμησης

**Table 1** Classification criteria for IgA vasculitis

ACR classification criteria (1990) [2]

Two of the following criteria:

- age  $\leq$  20 years
- palpable purpura
- acute abdominal pain
- biopsy showing granulocytes in the walls of the small arterioles or venules

*sensitivity 87.1 %; specificity 87.7 %*

EULAR/PRINTO/PRES classification criteria (2010) [3]

• Purpura or petechiae

AND

• One of the following four criteria

- abdominal pain
- arthritis or arthralgia
- renal involvement
- leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposits or proliferative glomerulonephritis with predominant IgA deposits

*sensitivity 100 %; specificity 87 %*

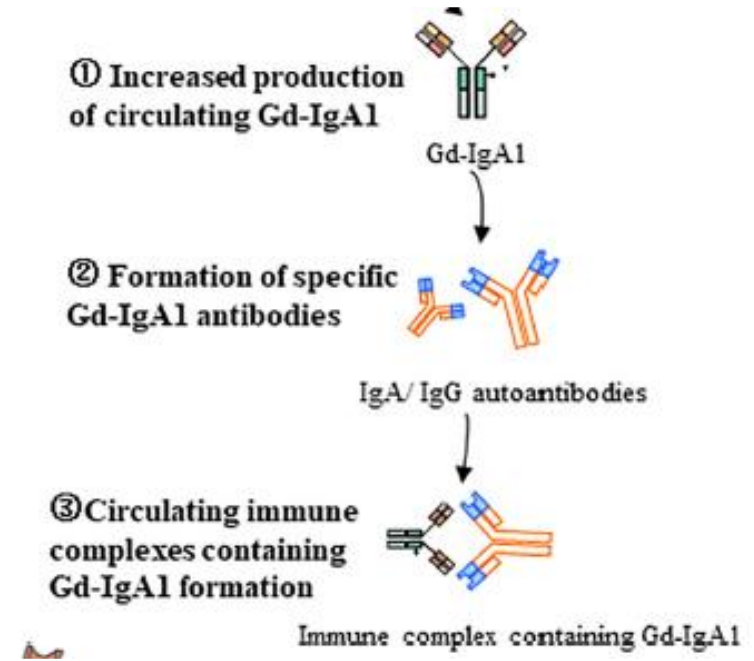
*IgA immunoglobulin A-associated, ACR American College of Rheumatology, EULAR/PRINTO/PRES European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society*

- Κριτήρια βασισμένα σε παιδιατρικό πληθυσμό
- Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία πορφύρας και εναποθέσεων IgA στη βιοψία δέρματος ή νεφρού



# Αιτιοπαθογένεια

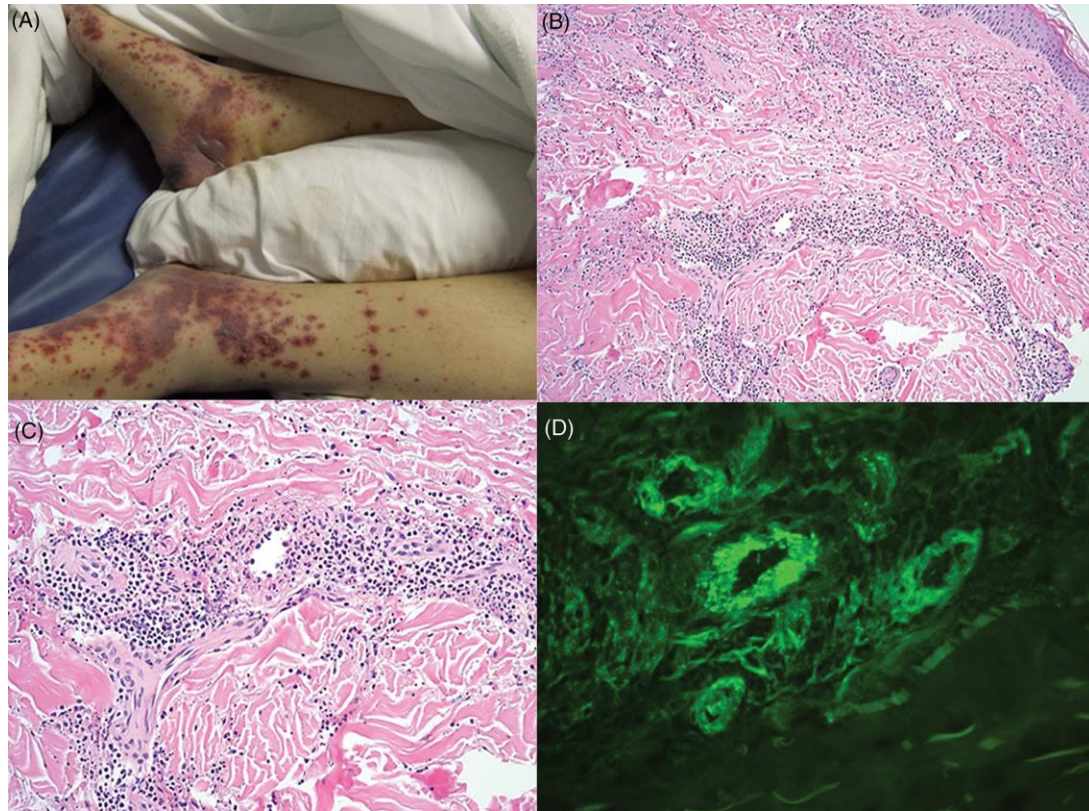
- Λοιμώξεις/φάρμακα/εμβόλια σε κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα
- Ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων στους βλεννογόνους
- Αυξημένη παραγωγή IgA (**galactose deficient IgA1[GdIgA1]**)
- **Σχηματισμός GdIgA1-ανοσοσυμπλεγμάτων και καθήλωση τους σε μικρά αγγεία**
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος και κυττάρων φλεγμονής (ουδετερόφιλα και Τ λεμφοκύτταρα)
- Πιθανή παρουσία IgA abs έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων μέσω CD89



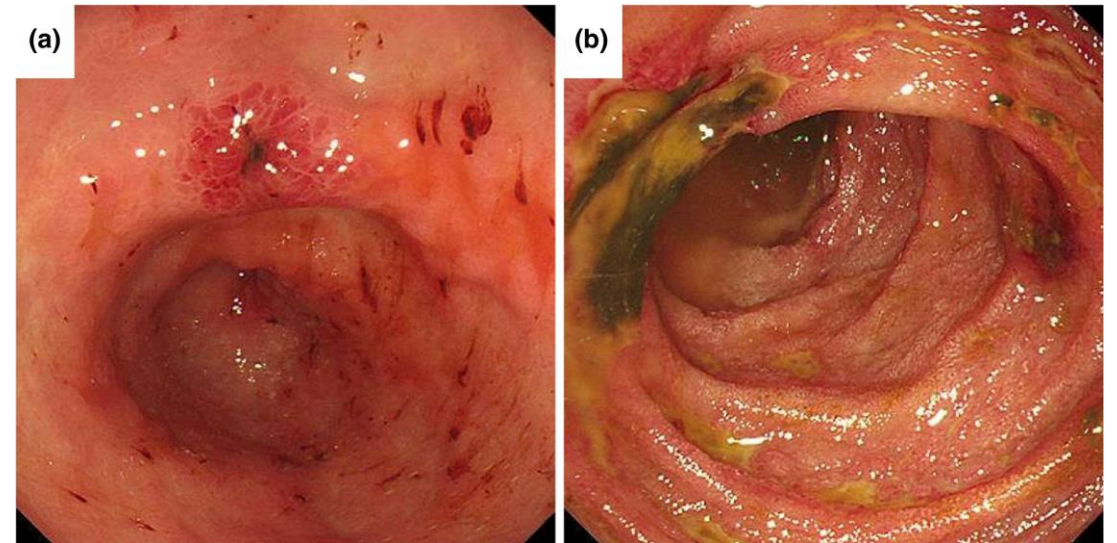
# Κλινικές εκδηλώσεις

- **Ψηλαφητή πορφύρα** ( $\approx 100\%$ )
- **Αρθραλγίες/Ολιγοαρθρίτιδα κάτω άκρων** ( $\approx 2/3$  ασθενείς)
- **Προσβολή ΓΕΣ** ( $\approx 2/3$  ασθενείς)
  - Κοιλιακό άλγος (κωλικοειδές)
  - Αιμορραγία
  - Εγκολεασμός (στα παιδιά)
  - Διάτρηση
- **Προσβολή νεφρού** (45-85%)
  - Σπειραματονεφρίτιδα με ενεργό ίζημα και λευκωματουρία
  - Υπέρταση
  - Νεφρική ανεπάρκεια (σπάνια στα παιδιά)
- **Άλλες εκδηλώσεις**
  - Ορχίτιδα
  - Μυοκαρδίτιδα
  - Προσβολή νευρικού συστήματος
  - Πνευμονική αιμορραγία

# Κλινικές εκδηλώσεις



J Cutan Pathol. 2018;45(1):16-22

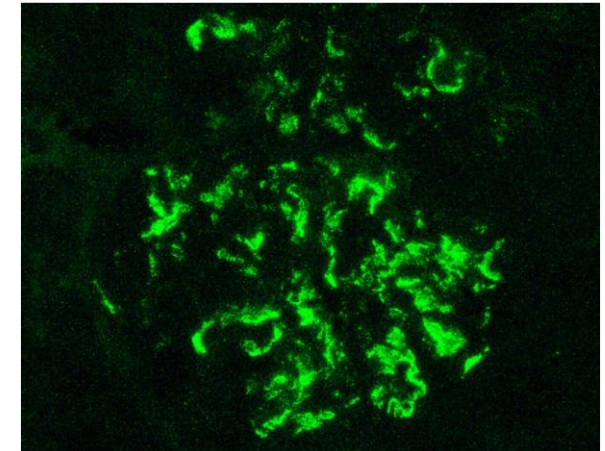


Clin Case Rep. 2020;8:1741-1747.

# IgA αγγειίτιδα και IgA νεφροπάθεια: νοσήματα στο ίδιο συνεχές;

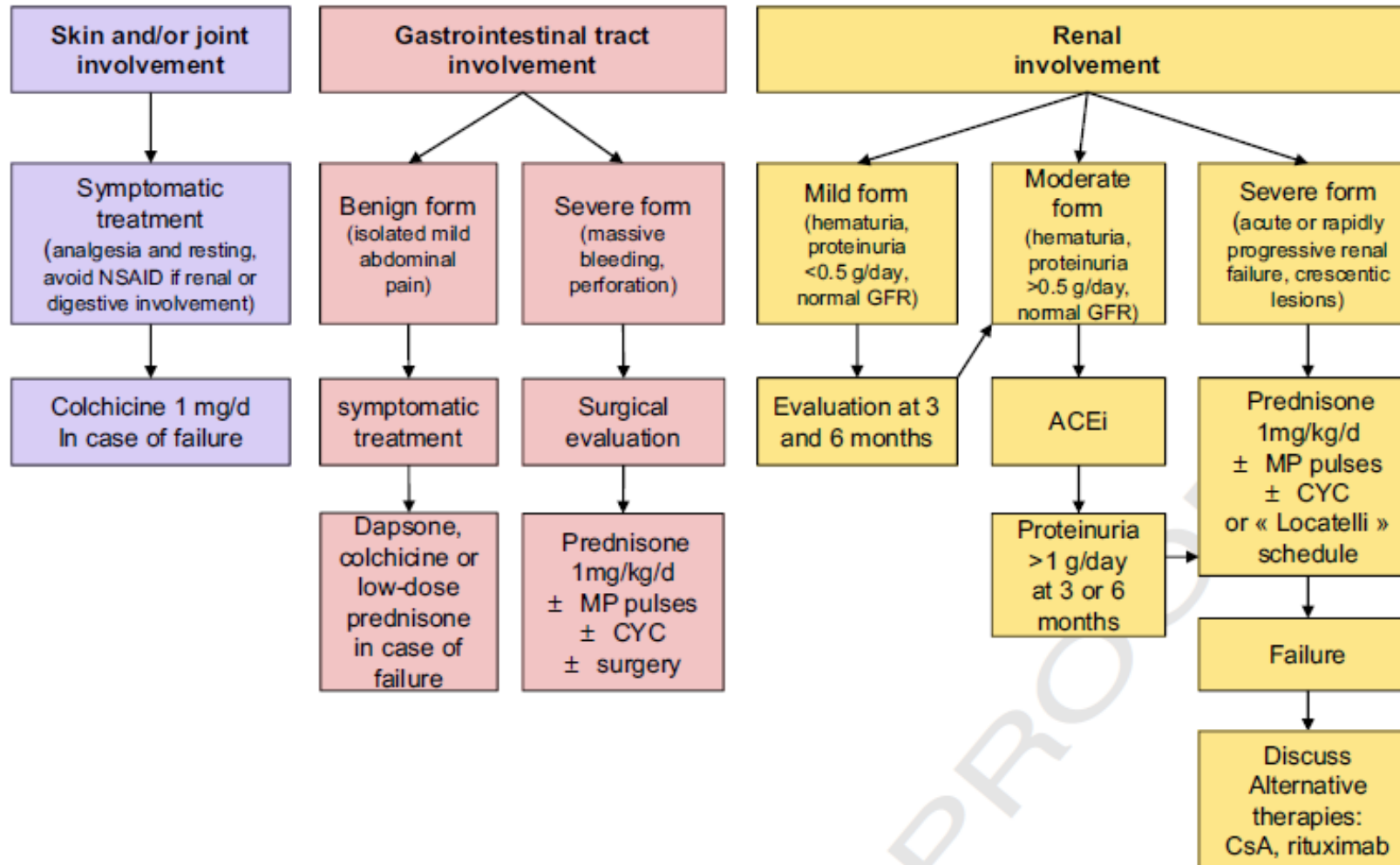
Table 1. Differences and similarities between IgAN and IgAV.

	IgA Nephropathy	IgA Vasculitis
Age at onset	30 to 39 years	1 to 19 years and 60 to 69 years
Clinical presentation	Only renal	Extra-renal symptoms (skin, gastro-intestinal, joint, neurologic, pulmonary, urologic) ± renal involvement
Renal biopsy	Mesangial IgA1, IgG, IgM, C3 and fibrin on immunofluorescence Mesangial hyper-cellularity with increased mesangial matrix, endo-capillary hyper-cellularity, segmental glomerular sclerosis, cellular crescents on light microscopy	
Outcome	More severe in adults	
Physiopathology	Multi-hit model involving IgA1	



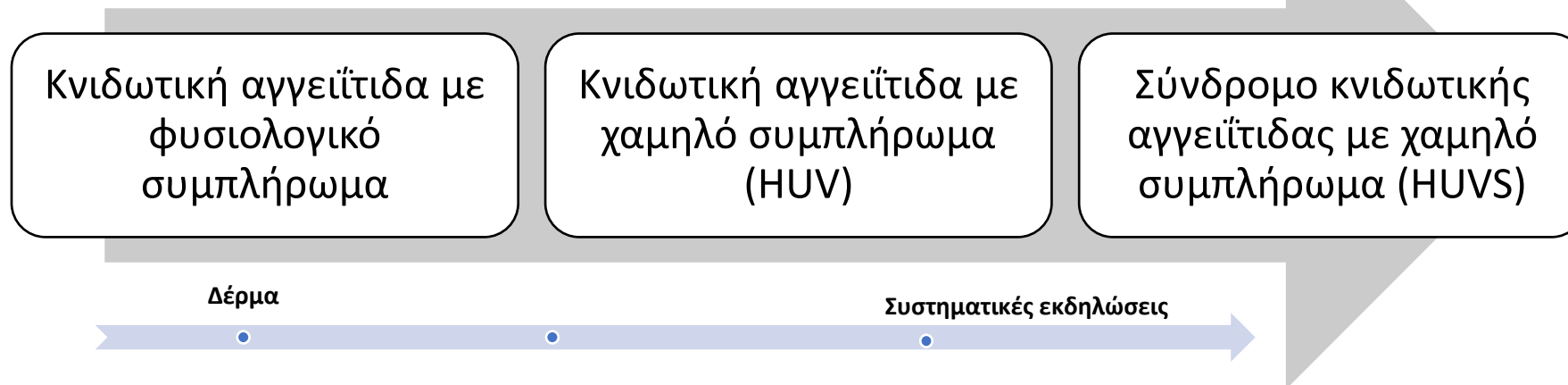
- Ίδια ιστολογική εικόνα
- Μεσαγγειακή και τριχοειδική εναπόθεση IgA1, IgG, IgM, C3

# Θεραπευτική αντιμετώπιση στους ενήλικες



# 3.Κνιδωτική Αγγειίτιδα

- Χρόνιο κνιδωτικό εξάνθημα (πομφοί) με ιστολογική εικόνα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειΐτιδας σε μικρά αγγεία
- Κλινικές εκδηλώσεις: Από δερματική προσβολή μόνο έως πολυσυστηματική νόσο
- Σπάνια νόσος (ετήσια επίπτωση HUV/HUVS: 0,7/εκατομμύριο κατοίκους με αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες [Σουηδικός πληθυσμός])



# Παθογένεια και εργαστηριακά ευρήματα

- Ιδιοπαθής ή στο πλαίσιο λήψης φαρμάκων/λοιμώξεων/νεοπλασίας
- Συσχέτιση με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (ΣΕΛ)
- **Anti-C1q abs** (HUV/HUVS) που οδηγεί σε σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος και προσέλκυση κυττάρων φλεγμονής
- Πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση των anti-C1q abs με αντιγόνα του πνεύμονα και του νεφρού

- Εργαστηριακός έλεγχος:
  - Αύξηση ΤΚΕ
  - Χαμηλό συμπλήρωμα (C1q,C3,C4)
  - ANA+
  - anti-C1q abs

# Κλινικές εκδηλώσεις: Δέρμα

- Πομφοί
  - Διάρκειας >24h, συχνά για ημέρες
  - Κεντρική σκούρα ερυθρή ή καφέ περιοχή
  - Καυσαλγία
  - Μελάγχρωση στην αποδρομή
- Αγγειοοίδημα
- Ψηλαφητή πορφύρα
- Σπανιότερα φυσαλίδες/ελκωτικές βλάβες/δικτυωτή πελίωση

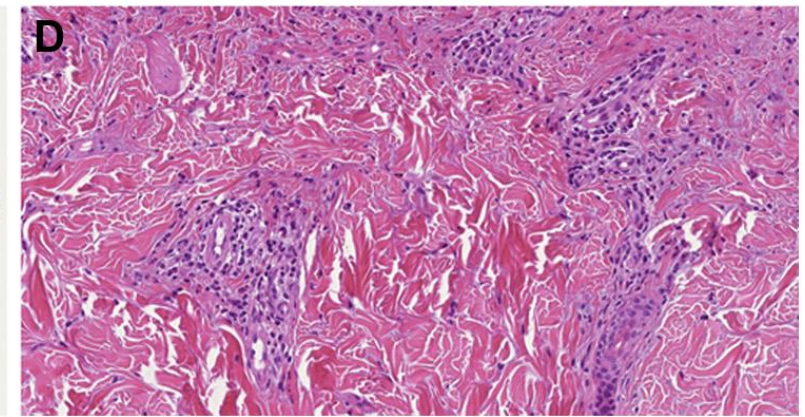
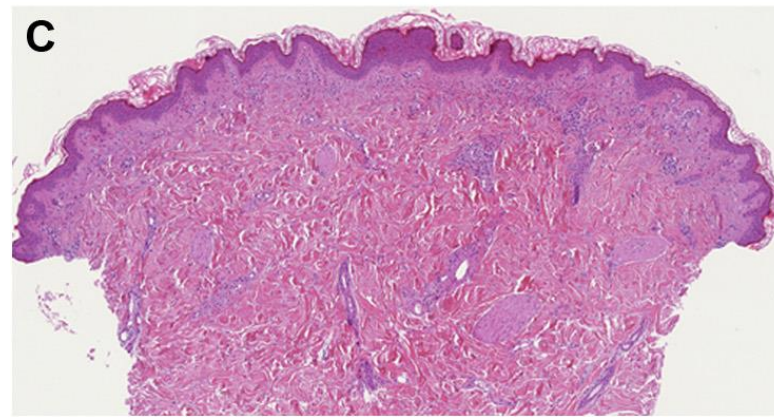
**TABLE 1**

**Differentiation between urticaria and urticarial vasculitis\***

	Urticaria	Urticarial vasculitis
Pain	-	+
Itching	+	+
Duration	<3 hours	>24 hours
Resolution	Complete	Hyperpigmentation
Diascopy	-	Central red spot
Angioedema	-	Possible



# Κλινικές εκδηλώσεις: Δέρμα



# Κλινικές εκδηλώσεις στην συστηματική νόσο

- Αρθρίτιδα/αρθραλγίες
- Κακουχία
- Πυρετός/λεμφαδενοπάθεια
- Νεφρική προσβολή (πρωτεϊνουρία, σπειραματονεφρίτιδα)
- Πνεύμονες (ΧΑΠ, πλευριτική συλλογή)

- Οφθαλμοί (επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα)
- Γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, κοιλιακά άλγη, ηπατοσπληνομεγαλία)
- Καρδιά (περικαρδίτιδα)
- Νευρικό σύστημα (ψευδο-όγκοι, παράσεις νεύρων)

# Διαγνωστικά κριτήρια: απαραίτητη η βιοψία δέρματος

## BOX 1

### Criteria for diagnosis of HUVS\*

- Major criteria

- Chronic urticarial exanthema
- Hypocomplementemia

- Minor criteria

- Leukocytoclastic vasculitis
- Arthralgia and arthritis
- Uveitis or episcleritis (or conjunctivitis)
- Glomerulonephritis
- Abdominal pain
- Positive C1q antibody

\* modified from (5); HUVS, hypocomplementemic urticarial vasculitis syn-



Βιοψία συμβατή με  
λευκοκυτταροκλαστική  
αγγειίτιδα

# Διαφορική διάγνωση

- Χρόνια κνίδωση
- Πολύμορφο ερύθημα
- Αγγειοοίδημα
- Ερυθηματώδης λύκος (lupus tumidus)
- Σύνδρομο Schnitzler
- Σύνδρομα CAPS (Cryopyrin-associated periodic fever syndromes)
- Σύνδρομο Wells (ηωσινοφιλική κυτταρίτιδα)
- Δερματική μαστοκυττάρωση

**TABLE 1**

**Differentiation between urticaria and urticarial vasculitis\***

	Urticaria	Urticarial vasculitis
Pain	–	+
Itching	+	+
Duration	<3 hours	>24 hours
Resolution	Complete	Hyperpigmentation
Diascopy	–	Central red spot
Angioedema	–	Possible

# Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Δερματική προσβολή ή ήπια συστηματικά συμπτώματα (πχ αρθραλγίες/αρθρίτιδα)

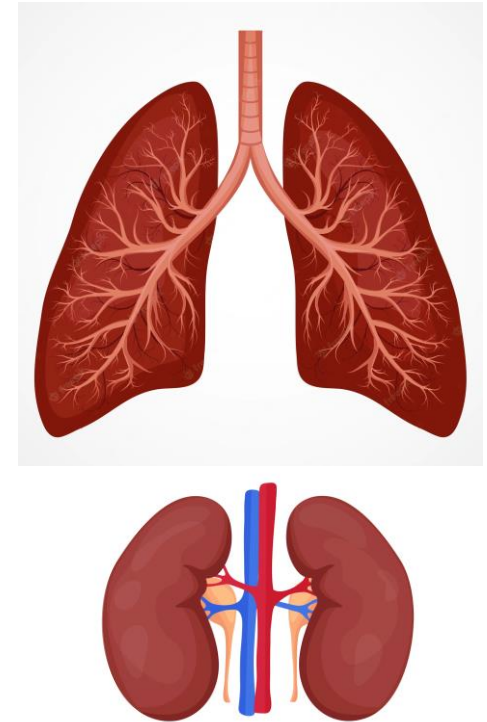
- Αντιισταμινικά
- Κορτικοστεροειδή
- Κολχικίνη
- Υδροξυχλωροκίνη
- Δαψόνη

- Σοβαρή συστηματική νόσος

- Κορτικοστεροειδή
- Αζαθειοπρίνη
- Μυκοφαινολικό
- Μεθοτρεξάτη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Βιολογικοί παράγοντες (rituximab, anakinra, omalizumab)

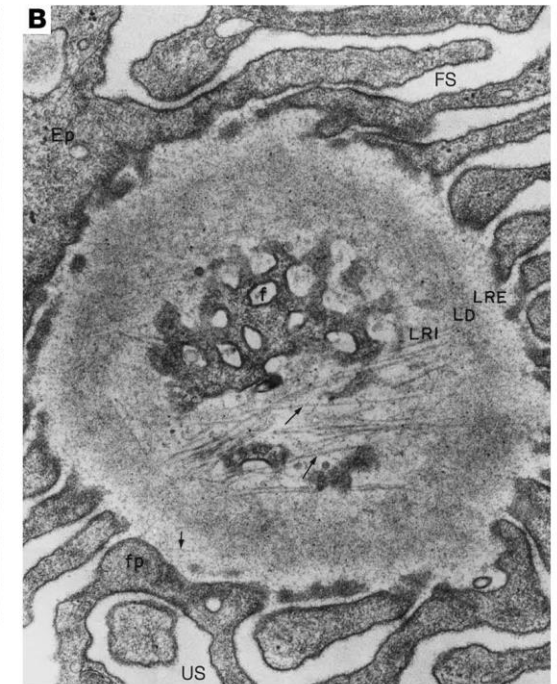
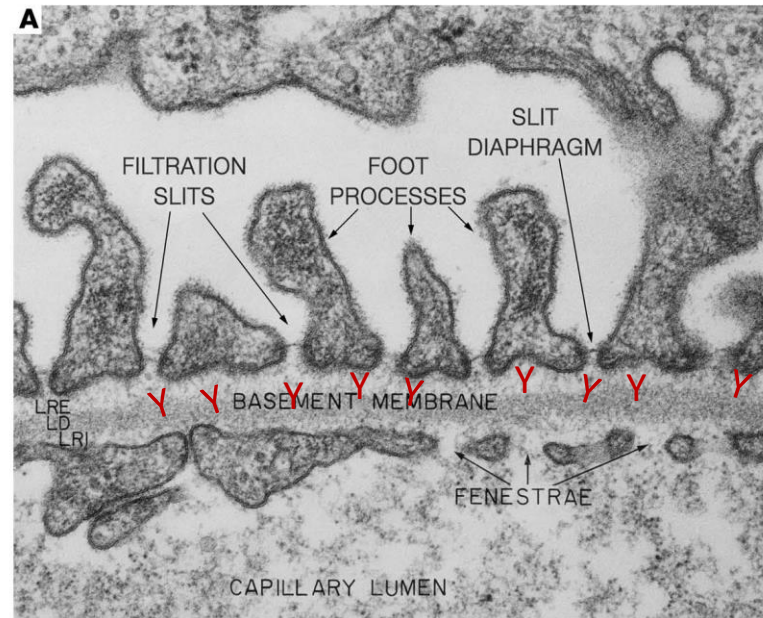
# Anti-GBM νόσος (σ.Goodpasture)

- Αγγειίτιδα μικρών αγγείων που προσβάλλει κατεξοχήν τον νεφρό και τον πνεύμονα
- Σπάνια νόσος (ετήσια επίπτωση <2 /εκατομμύριο ευρωπαϊκού πληθυσμού)
- Αντισώματα έναντι αντιγόνου της βασικής μεμβράνης (σπειραματικής και κυψελιδικής)
- Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα ( $\approx 100\%$ )
- Κυψελιδική αιμορραγία (40-60%)



# Παθогένεια

- “Goodpasture autoantigen”:  
noncollagenous domain of  
the  $\alpha 3$  chain of type IV  
collagen( $\alpha 3$ [IV]NC1)
- In situ εναπόθεση  
ανοσοσυμπλεγμάτων στη  
βασική μεμβράνη των  
σπειραματικών ή/και  
κυψελιδικών τριχοειδών  
και επακόλουθη  
φλεγμονώδης απάντηση



J. Clin. Invest. 116:2090–2093 (2006)

# Κλινικές εκδηλώσεις: Σύνδρομο πνεύμονα-νεφρού

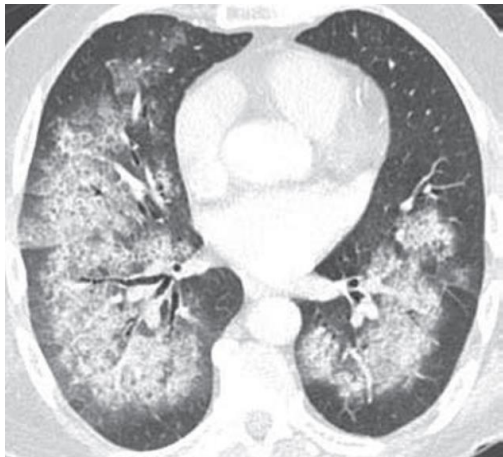
## Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία

- i. Αιμόπτυση (απουσιάζει σε σημαντικό ποσοστό≈30%)
- ii. Ταχεία πτώση αιματοκρίτη
- iii. Δύσπνοια-Υποξαιμία
- iv. Αιμορραγικό BAL



## Σπειραματονεφρίτιδα

- i. Υπέρταση, περιφερικό οίδημα
- ii. Αύξηση κρεατινίνης
- iii. Ενεργό ίζημα ούρων  
(μικροσκοπική αιματουρία, ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι, λευκωματουρία)

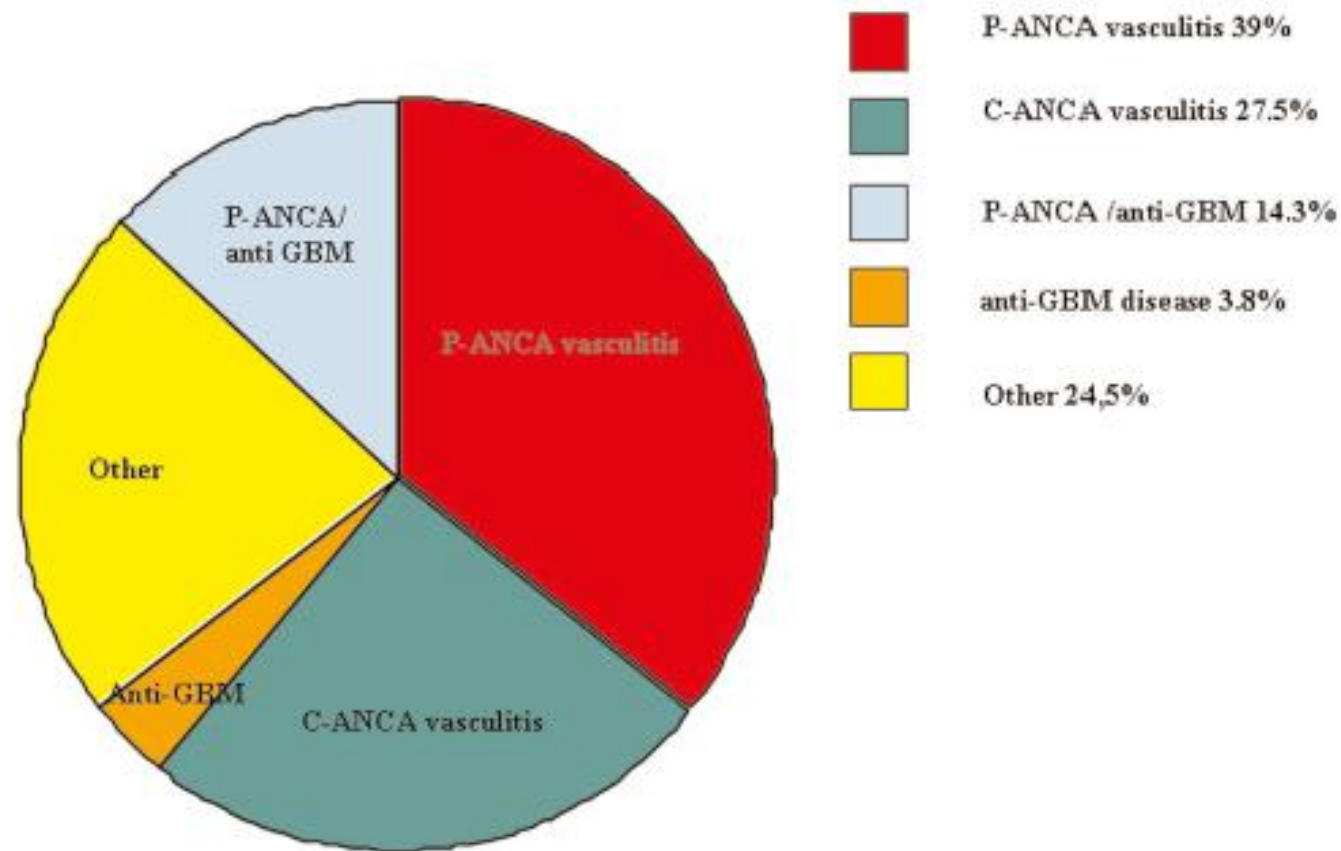




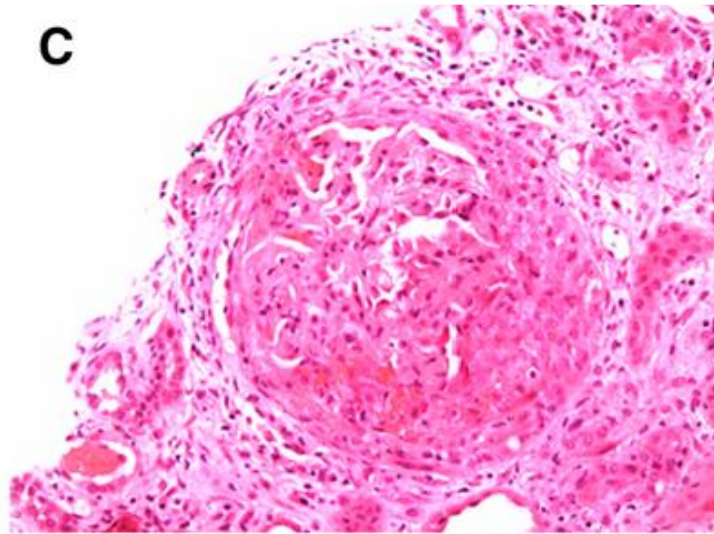
# Σύνδρομο πνεύμονα-νεφρού

## Διαφορική διάγνωση:

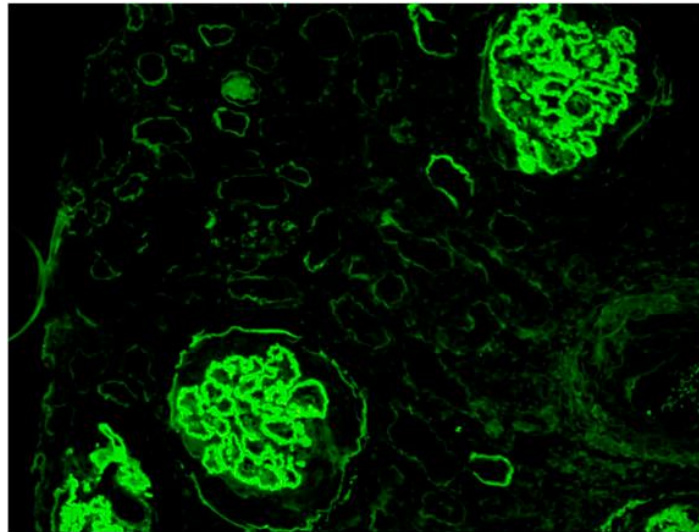
- ANCA αγγειίτιδες
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες
- Λοιμώξεις/Σήψη
- Καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιονεφρικό σύνδρομο



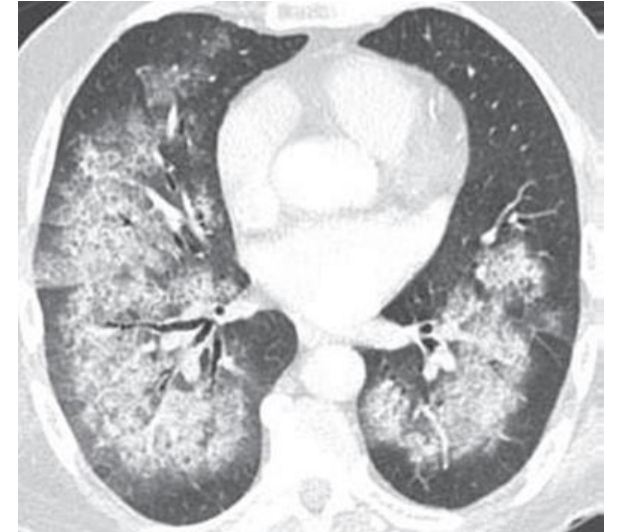
# Διάγνωση: Anti-GBM αντισώματα και τυπική βιοψία νεφρού/ακτινολογική βλάβη πνεύμονα



Σπειραματονεφρίτιδα με  
μηνοειδείς σχηματισμούς



Γραμμική εναπόθεση IgG στη GBM



Κυψελιδική αιμορραγία

# Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Πρώιμη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση
- Υποστήριξη αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας
- Η πλασμαφαίρεση θεωρείται βασική θεραπευτική στρατηγική για την απομάκρυνση των παθογενετικών αντισωμάτων
- Αρχικό σχήμα: **Πλασμαφαίρεση + κορτικοστεροειδή + κυκλοφωσφαμίδη**
- Εναλλακτικά της κυκλοφωσφαμίδης: rituximab, μυκοφαινολικό ή κυκλοσπορίνη
- Μεταμόσχευση νεφρού, όταν χρειάζεται, μετά από τουλάχιστον 6 μήνες οροαρνητικότητας για anti-GBM abs

