

Παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

5^ο
ΣΧΟΛΕΙΟ
ΒΑΣΙΚΗΣ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ

HOTEL IBIS STYLES
HERAKLION CENTRAL

Φυτανίδης Νικόλαος

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας

Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Για την σημερινή παρουσίαση δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

1^η κλινική περίπτωση

Κλινικό σύνδρομο

Γυναίκα ασθενής 62 ετών με:

- Από 2ετίας κνιδωτικό εξάνθημα με εξάρσεις και υφέσεις + αγγειοοίδημα χειλέων/βλεφάρων
- Ανώδυνη τραχηλική + υπερκλείδια + βουβωνική λεμφαδενοπάθεια από 6μήνου
- Παρατεινόμενη δεκαδική πυρετική κίνηση από 2μήνου
- Φλεγμονώδεις αρθραλγίες άνω άκρων
- Επεισόδια αναφερόμενης επιπεφυκίτιδας
- Επεισόδια μη ειδικού κοιλιακού άλγους

Κλινικό σύνδρομο

Αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια εξανθήματος:

- Πομποί με ερυθροϊώδη χροιά
- Αίσθημα καύσου , χωρίς κνησμό
- Διάρκεια εξανθημάτων ~ 7 ημέρες, χωρίς καταλειπόμενη μελάγχρωση
- Ασυμπτωματική μεταξύ των επεισοδίων

Λοιπά: άφθες (-) ρινικά έλκη (-) Raynaud (-) φωτοευαισθησία (-) sicca (ήπια ξηροφθαλμία) ορογονίτιδες (-) θρομβώσεις (-) απώλεια βάρους (-) νυκτερινές εφιδρώσεις (-)



Κλινική εξέταση

- Ήπια φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα άκρων χειρών
- Κνιδωτικό εξάνθημα (σε αποδρομή)
- Ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια πρόσθια τραχηλική χώρα ΑΡ, μασχαλιαία ΑΡ, υπερκλείδια ΔΕ
- Livedo Reticularis άκρων
- Λοιπή εξέταση κατά συστήματα: χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα

Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος, αδρός βιοχημικός : κ.φ.
- **TKE: 33, CRP: 1.45**
- Γεν. ούρων: χωρίς έμμορφα, **UPCR: ~700mg/gr**
- **RF: 32, anti-CCP: 80, ANA: 1:80 ασθενώς διάχυτος**, ENA-screen (-), anti-dsDNA (-), aPL (-), ANCA (-)
- **C3: 62, C4 : 8**, IgA: 548 – ανοσοκαθήλωση (-)
- Ιολογικός (-)
- Ίζημα ούρων: λίγα δύσμορφα RBC

Παρακλινικός έλεγχος

- CT τραχήλου-Θ-Α-Κ-Κ: οριακή ηπατομεγαλία, πολλαπλοί αλλά οριακού μεγέθους τραχηλικοί, θωρακικοί και ενδοκοιλιακοί λεμφαδένες καθώς και μασχαλιαίοι και βουβωνικοί
- Βιοψία δέρματος: συμβατή με λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα (φλεγμονώδης διήθηση, λευκοκυτταροκλασία)
- Ενδοσκοπήσεις: πολυπεκτομή
- Μαστογραφία (-)

Διαφορική διάγνωση

- Οροθετική PA
- SLE
- Rhepus
- Υποσυμπληρωματιναιμική κνιδωτική αγγειίτιδα (HUVS)

Θεραπευτική προσέγγιση

- Θεραπευτικά: έναρξη μέτριας δόσης GC, HCQ 200mg x 2, συστηματική χορήγηση αντισταμινικών → κλινική βελτίωση
- Προσθήκη per-os MTX 15mg/week λόγω της εμμένουσας αρθρίτιδας
- Σημειώνεται η εμμένουσα πρωτεϊνουρία ~ 800mg/gr και ίζημα ούρων υπέρ σωληναριοδιάμεσης βλάβης με low-grade σπειραματική αιματοουρία.

Πορεία νόσου

- Καλή κλινική ανταπόκριση με βελτίωση της αρθρίτιδας και αποδρομή των εξανθημάτων
- Peak πρωτεϊνουρίας (12/2024) στα 2.1gr/24h, σταθερή Cr ~0.85
- Ενεργό ίζημα ούρων με μικροσκοπική αιματουρία 5-10 RBC κοπ, >50% σπειραματικά

Βιοψία Νεφρού

- Εστιακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, χωρίς νεκρώσεις ή μηνοειδείς σχηματισμούς, χωρίς αξιόλογη διάμεση ίνωση ή σωληναριακή ατροφία με σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση <10%
- Ανοσοφθορισμός με full-house πρότυπο
- Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: μεσαγγειακές και υπενδοθηλιακές πυκνές ευμεγέθεις εναποθέσεις
- ΔΔ: νεφρίτιδα του λύκου τάξης III, ενεργότητα 4/24 και χρονιότητα 0/12

Υποσυμπληρωματιναιμική Κνιδωτική Αγγειίτιδα

- Ανοσοσυμπλεγματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων
- Σπάνια, 60-80% γυναίκες, peak 4^η δεκαετία
- Ενεργοποίηση της κλασσικής οδού του συμπληρώματος
- Σειρές ασθενών με συνυπάρχοντα ΣΕΛ μέχρι και στο 50% των ασθενών με HUVS

1. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000
2. Krause K, et al. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013
3. Davis MD, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998
4. Jara LJ, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009.

Υποσυμπληρωματιναιμική Κνιδωτική Αγγειίτιδα

- Κάποιες εκδηλώσεις είναι πολύ χαρακτηριστικότερες και συχνότερες στην HUVS vs SLE:

1. Αγγειοοίδημα
2. Οφθαλμική προσβολή
3. Πνευμονική προσβολή
4. Κοιλιακό άλγος

1. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000
2. Krause K, et al. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open-label study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013
3. Davis MD, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998
4. Jara LJ, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009.

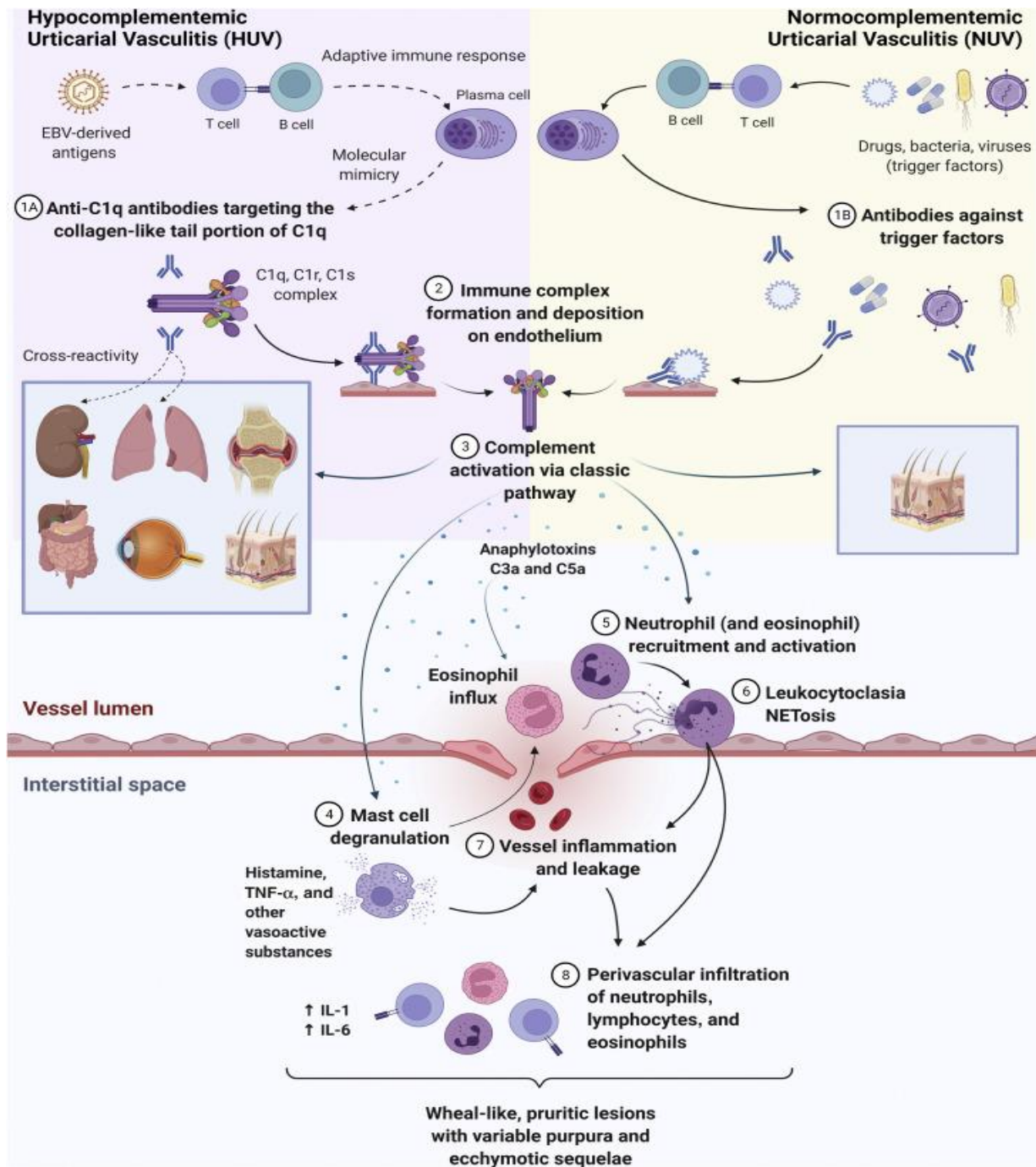
Πότε τη σκεφτόμαστε?

- Επώδυνες ή/και κνησμώδεις βλάβες
- Μεγαλύτερη διάρκεια εξανθήματος (>24h)
- Κλινικά μη εμφανές αγγειιτιδικό στοιχείο που μπορεί να αναδειχθεί με διασκόπηση
- Αγγειοοίδημα από προσβολή φλεβιδίων δέρματος / υποδορίου (~40%)
- Σπανιότερα: livedo reticularis, EM, φυσαλιδώδες εξάνθημα, Raynaud

1. Dahl MV. Clinical pearl: diascopy helps diagnose urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1994
2. Mehregan DR, et al. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992
3. Venzor J et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002

Εξωδερματικές εκδηλώσεις

- Συστηματικά συμπτώματα (56%) ➡ πυρετός, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία
- Μυοσκελετικές εκδηλώσεις (82%) ➡ αρθραλγίες/αρθρίτιδα
- Οφθαλμική προσβολή (56%) ➡ επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, επιπεφυκίτιδα
- Πνευμονική Προσβολή (19%) ➡ ιδιαίτερα COPD/άσθμα
- Προσβολή ΓΕΣ (19%) ➡ κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροιες. Όχι αιμορραγία
- Νεφρική προσβολή (14%) ➡ αιματουρία +/- πρωτεϊνουρία, σπάνια νεφρωσικού εύρους
- Σπάνιες: ΚΔ (περικαρδίτιδα) ή ΚΝΣ προσβολή (pseudotumor cerebri)



Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis Marzano, Angelo Valerio et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 149, Issue 4, 1137 - 1149

Νεφρική Προσβολή

- Συνήθως MPGN
- Κάποιες περιπτώσεις με μεμβρανώδη, με μηνοειδική ΣΝ , καθώς και με διαμεσοσωληναριακή
- Συνήθως με υπενδοθηλιακές εναποθέσεις anti-C1q αλλά έχει περιγραφεί και full-house pattern πολύ σπάνια
- Σπάνια προοδευτική σε ESRD

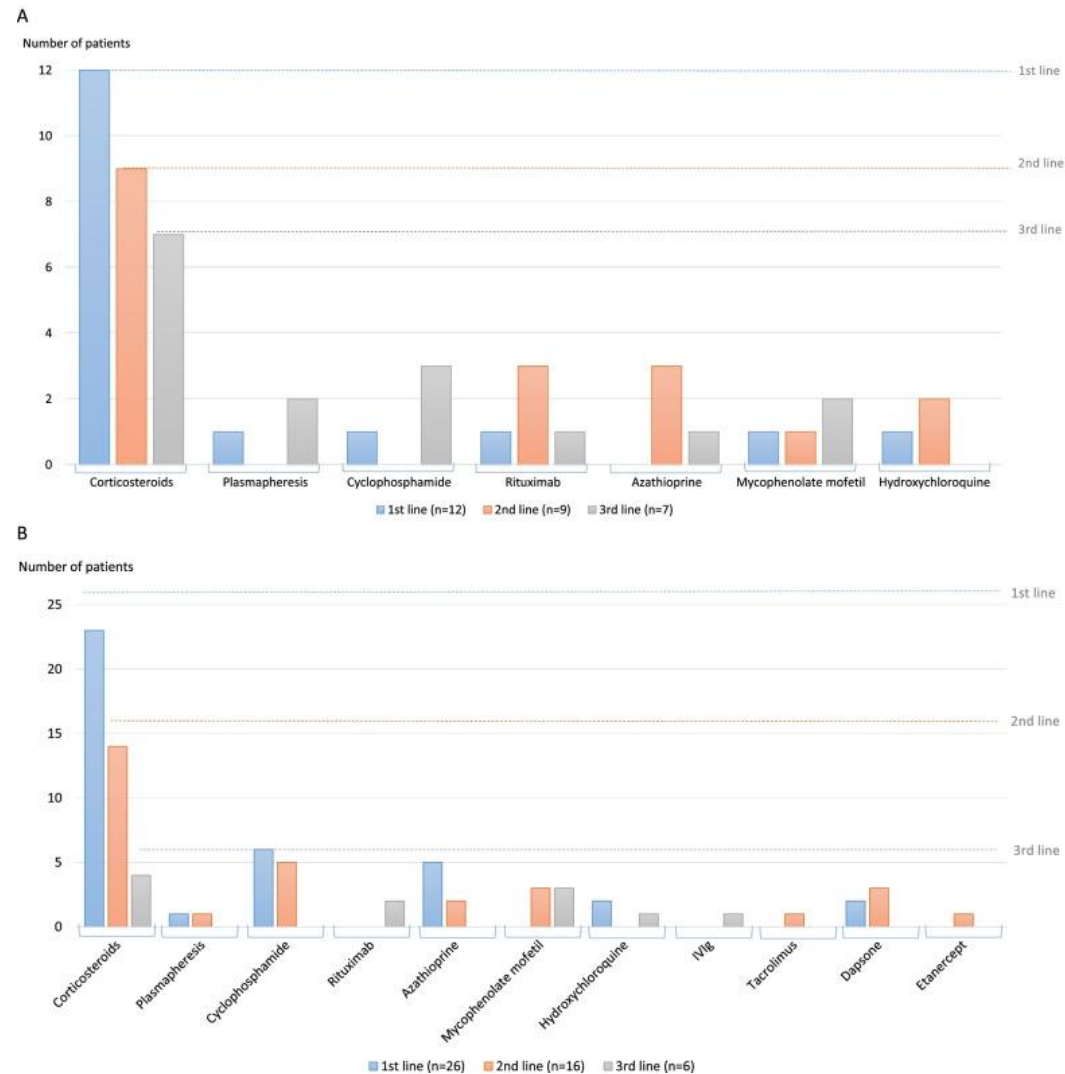
1. *Corthier A, et al. Biopsy-proven kidney involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis. BMC Nephrol. 2022*
2. *Sanchez NP, et al. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. J Am Acad Dermatol. 1982*
3. *Nouha BM, et al. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome with Crescentic Glomerulonephritis. Indian J Pediatr. 2023*
4. *Messiaen T, et al. Crescentic glomerulonephritis complicating the course of a hypocomplementemic urticarial vasculitis. Clin Nephrol. 2000*

Θεραπεία νεφρικής προσβολής σε HUVS

- Γλυκοκορτικοειδή
- CYC
- RTX – συσχέτιση με μεγαλύτερη διάρκεια ύφεσης χωρίς add-on
θεραπεία σε HUVS αλλά όχι συγκεκριμένα για νεφρίτιδα
- AZA, MMF, CsA

1. *Ion O, et al. Kidney Involvement in Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome-A Case-Based Review. J Clin Med. 2020*
2. *Jachiet M, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. Arthritis Rheumatol. 2015*

Θεραπευτικές γραμμές σε νεφρική νόσο



Στην ασθενή μας

- Νεφρική βιοψία + ANA low positive 1:80 + αρθρίτιδα + low C3/C4 → ΣΕΛ
- Κλινικός φαινότυπος HUVS (εξάνθημα + επιπεφυκίτιδες + κοιλιακό άλγος)
- Ποια θεραπεία θα διαλέγατε?

Στην ασθενή μας

- Full-house pattern → ενδεικτικό συνυπάρχοντος ΣΕΛ
- Αγγειιτιδικό υπόβαθρο + περισσότερα data για χρήση CYC vs MMF στη νεφρική προσβολή της HUVS
- Έναρξη ενδοφλέβιων ώσεων CYC (έλαβε πρόσφατα την 4^η δόση)
+ GC σε tapering + HCQ + αντιισταμινικό + αΜΕΑ
- Καλή θεραπευτική απάντηση με UPCR = 600mg/gr στους 3 μήνες
- Πλάνο για μελλοντική μετάβαση σε MMF ή RTX μετά από τους 6 μήνες θεραπείας με CYC

2^η κλινική περίπτωση

Κλινικό σύνδρομο

- Άνδρας ασθενής 47 ετών
- Ex smoker, διακοπή 2015
- **Ιστορικό RA/CTD από το 2017** με εκδηλώσεις: αρθρίτιδα , livedo, low C4, για την οποία έχει λάβει HCQ, MTX και GOL
- RF (+) σε 1 στιγματίοτυπο, anti-CCP (-), ANA (-), MGUS IgG λ από το 2016
- Υπό αγωγή με sc MTX 25mg + Filicine
- Καλός έλεγχος της αρθρίτιδας με την αγωγή, ωστόσο στοιχεία έντονης livedoid vasculopathy κλινικά + low C4

Εργαστηριακή Διερεύνηση

- Εργαστηριακό φλεγμονώδες **TKE ~ 60** και **CRP ~ 5**
- Κρυοσφαιρίνες (-)
- Λοιπόν ανοσολογικός: ENA (-), aPL (-), **IgG: 1880**
- ανοσοκαθήλωση ορού: **IgG λ παραπρωτεϊνικό κλάσμα**
- Λοιπός ανοσολογικός αρνητικός
- ΟΜΒ: μονοκλωνική πλασματοκυτταρική διήθηση ~5%

1^η νοσηλεία (2021)

- Αιφνίδια εγκατάσταση **κρίσιμης ισχαιμίας δακτύλων AP άκρου ποδός** με άλγος ηρεμίας και κυάνωση
- Πρόδρομα συμπτώματα με αδυναμία/ καταβολή/ απώλεια βάρους από 2μήνου, εμμένον μη ειδικό κοιλιακό άλγος
- Α/Ε: σχεδόν αψηλάφητη ραχιαία του ποδός AP, Σημαντικό Livedo ++
- Επείγουσα CTA κοιλιάς και κάτω άκρων: χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα, χωρίς αθηρωμάτωση



Διαφορική Διάγνωση

- Αγγειίτιδα μικρών αγγείων στο πλαίσιο CTD
- Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα
- Αγγειίτιδα σχετιζόμενη με αιματολογική νεοπλασία
- Θρομβοεμβολική νόσος

Διερεύνηση

- CT ΘΑΚΚΟ : χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα
- CTA: χωρίς αθηρωμάτωση χωρίς ευρήματα υπέρ ΤΑΟ
- DSA: νηματοειδής ροή AP ραχιαίας του ποδός (στένωση/ μερική απόφραξη)
χωρίς ειδικά ευρήματα υπέρ αγγειίτιδας ή ΤΑΟ ή αγγειόσπασμο
- Εργαστηριακά: επανελέγχθηκαν low C4, RF (-), ANCA (-), κρυοσφαιρίνες (-),
MGUS
- US καρδιάς: χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

Αντιμετώπιση

- Πιθανότερη διάγνωση η **αγγειίτιδα μικρών + μεσαίου μεγέθους αγγείων στο πλαίσιο CTD**
- **Ώσεις γλυκοκορτικοειδών:** 1g/d για 3 μέρες και ακολούθως peros GC, **IV Iloprost** για 7 ημέρες + **IV Κυκλοφωσφαμίδη (1300mg)**
- Προσθήκη αναλγητικών, αντιυπερτασικής αγωγής, προφυλακτικής αντιοστεοπορωτικής αγωγής, προφυλακτικής δόσης LMWH
- **Καλή ανταπόκριση/ σταθεροποίηση :** Σταθεροποίηση νοσήματος, περιχαράκωση γάγγραινας, σταδιακά αυτόματος ακρωτηριασμός δακτύλων AP κ άκρου, ασθενώς ψηλαφητή ΡτΠ AP
- 7 x μηνιαίοι κύκλοι CYC + 3 διμηνιαίοι + 3 τριμηνιαίοι = 13 κύκλοι συνολικά, total dose: 19gr

Πορεία Νόσου

- Ολοκλήρωση CYC 09/2023, **μετάβαση σε MMF 2.5gr/d + HCQ 400mg/d + CCB**
- Ακολουθώς tapering MMF σε 1gr
- 07/2024 σταδιακή εγκατάσταση κόπωσης και αιμωδιών ΔΕ άκρου πόδα (αύξηση MMF και προσθήκη GC)
- 12/2024 **προϊούσα κυάνωση μεγάλου δακτύλου ΔΕ άκρου πόδα**
- Εισαγωγή στη Ρευματολογική: **αψηλάφητη ΡτΠ ΔΕ**, κυάνωση ΔΕ μεγάλου δακτύλου με μικρή νεκρωτική εσχάρα



2^η νοσηλεία (12/2024)

- Υποτροπή κρίσιμης ισχαιμίας δακτύλων κάτω άκρων, στο ετερόπλευρο σκέλος (ΔΕ)
- CTA: απουσία σκιαγράφησης ΔΕ ΡτΠ και περνιαίας
- Ανοσολογικός: low C4, MGUS
- Θεραπευτικά: IV pulse GC, Ilprost x 6d, IV CYC 1500mg
- Επανέναρξη CCBs, προσθήκη TMP/SMX
- Θεραπευτικό πλάνο για reinduction με CYC και maintenance με RTX
- **Κρυοσφαιρίνες (+)**

Περαιτέρω Θεραπεία

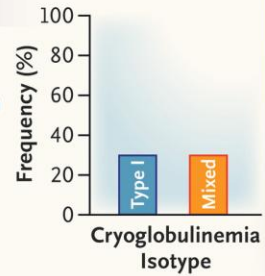
- Επιβεβαίωση Κρυοσφαιριναιμικής Αγγειίτιδας
- Κλινικά σταθεροποίηση μετά τη χορήγηση CYC
- Έναρξη **add-on RTX 2g** (01/2025), tapering GC, προσθήκη TMP/SMX
- Επανάληψη αιματολογικής διερεύνησης με OMB → χωρίς διαφοροποίηση, 5% πλασματοκυτταρική διήθηση, ανοσοφαινότυπος με αύξηση CD8+
- **Πλάνο για χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας με RTX + CYC για άλλους 3 κύκλους CYC**
λόγω της σοβαρότητας του νοσήματος και του ιστορικού καλής θεραπευτικής ανταπόκρισης στην CYC

Hyperviscosity (type I)

- Blurred vision, vision loss, diplopia
- Deafness
- Mucosal bleeding
- Headache, confusion
- Vertigo, nystagmus
- Ataxia
- Stroke

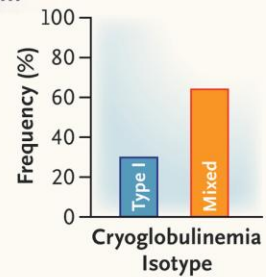
Kidneys

- Proteinuria
- Hematuria
- Arterial hypertension
- Tubular dysfunction
- Renal failure



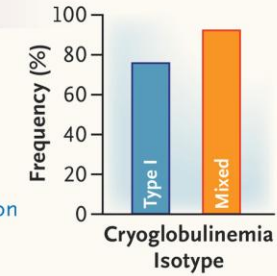
Peripheral nervous system

- Sensory polyneuropathy
- Sensory-motor polyneuropathy
- Mononeuritis multiplex



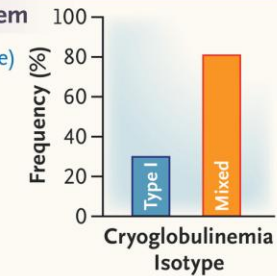
Skin

- Infiltrated purpura
- Livedo reticularis
- Nodules
- Bullae
- Cold urticaria
- Skin necrosis
- Raynaud's phenomenon
- Digital ischemia



Musculoskeletal system

- Arthralgias (nonerosive)
- Tenosynovitis
- Myalgia

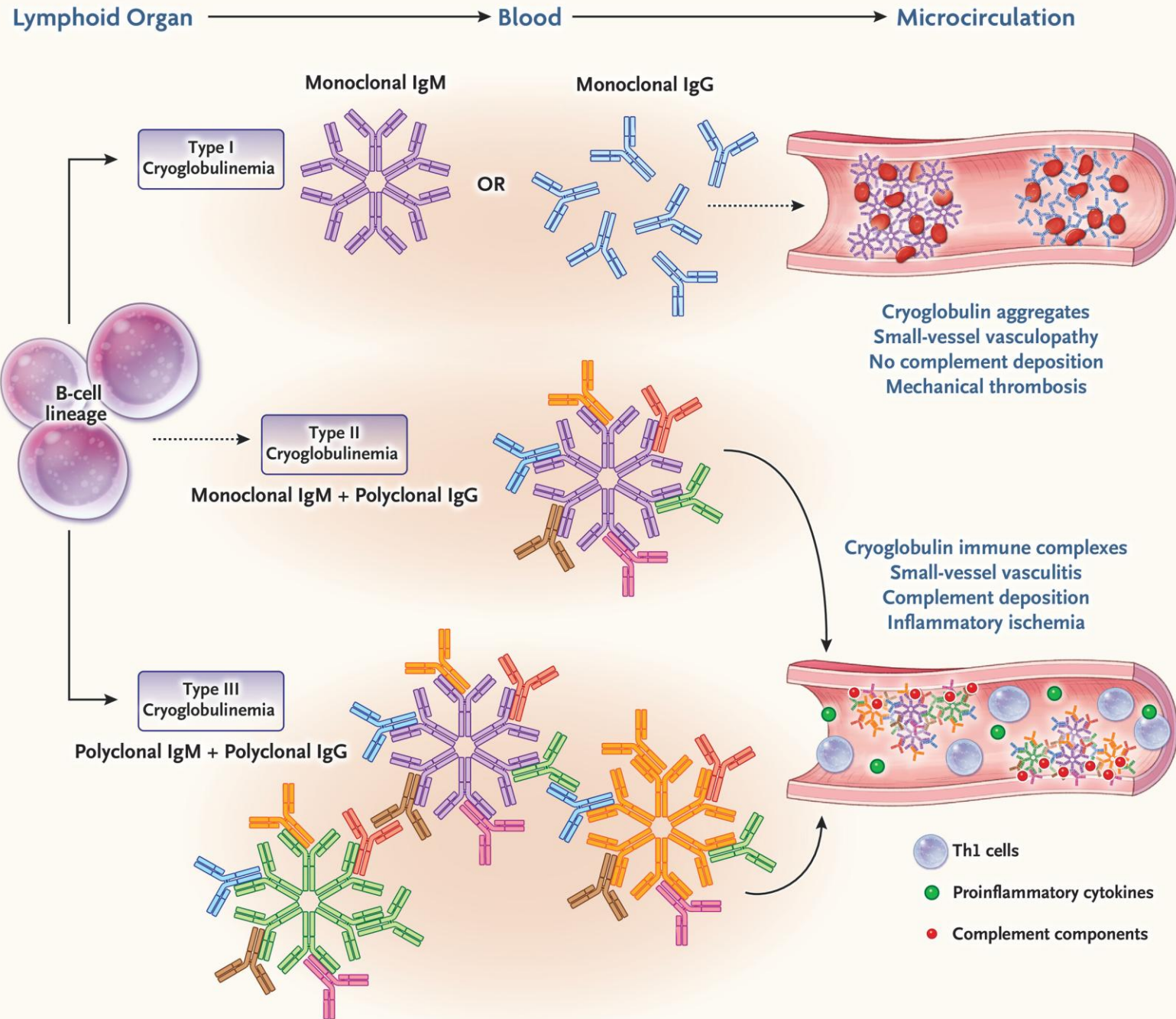


Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med*. 2024

Table 1. Main Causes of Cryoglobulinemia.*

Cause	Disorders
Hematologic disorders	Waldenström's macroglobulinemia Multiple myeloma Non-Hodgkin's lymphoma Chronic lymphocytic leukemia Monoclonal gammopathy of clinical significance
Systemic autoimmune diseases	Sjögren's syndrome Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis
Chronic viral infections	Hepatitis C Hepatitis B Human immunodeficiency virus
Others (very rare)	Viral infections (e.g., adenovirus, herpes viruses, Epstein–Barr virus, varicella–zoster virus, human T-cell leukemia virus type 1, influenza virus, parvovirus B19, rubella virus) Bacterial infections (e.g., brucella, infective endocarditis, Lyme disease, rickettsia, syphilis) Fungal infections (e.g., coccidioidomycosis) Parasitic infections (e.g., echinococcosis, leishmaniasis, malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, trypanosomiasis)

Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med*. 2024



Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med*. 2024

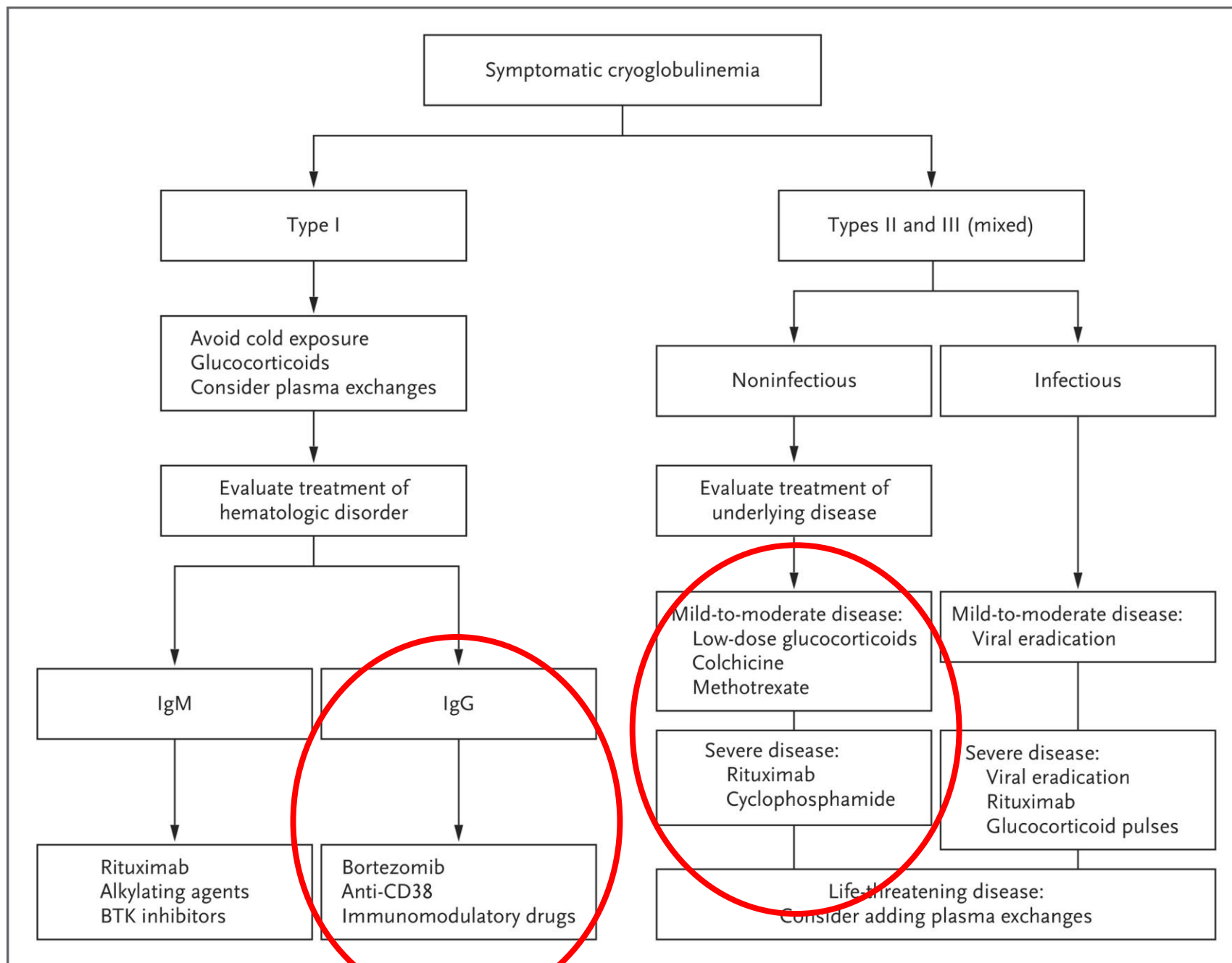
Table 2. Biologic and Pathologic Profile of Cryoglobulinemias.*

Characteristic	Type I Cryoglobulinemia	Type II Cryoglobulinemia	Type III Cryoglobulinemia
Range of cryoglobulin levels in serum — g/liter	1–30	0.5–2	0.05–0.5
Findings on serum protein electrophoresis	Monoclonal spike	Monoclonal spike and polyclonal elevation of gammaglobulins	Polyclonal elevation of gamma-globulins
Serum protein immunofixation	IgG (most frequent), IgM, IgA (least frequent)	Typically IgM kappa	None
Rheumatoid-factor activity	Very rare	Frequent	Variable
Low C4 level	Very rare	Frequent	Variable
Skin biopsy	Noninflammatory thrombotic lesions, with downstream infarction or hemorrhage	Leukocytoclastic vasculitis, hyaline thrombi	Leukocytoclastic vasculitis, hyaline thrombi
Peripheral-nerve biopsy	Pauci-inflammatory occlusive lesions with neuronal ischemia	Lymphocytic infiltrate around epineurial vessels, with axonal degeneration of affected nerves (vasa vasorum) Necrotizing vasculitis or demyelination might be present	Lymphocytic infiltrate around epineurial vessels, with axonal degeneration of affected nerves (vasa vasorum) Necrotizing vasculitis or demyelination might be present
Kidney biopsy	Thrombotic and hypocellular glomerular lesions Type I membranoproliferative glomerulonephritis may occur	Type I membranoproliferative glomerulonephritis, endocapillary proliferation, deposits of subendothelial or intraluminal immune complexes (or both) Electron microscopy: double-contour pattern of the glomerular basal membrane, microtubular immunoglobulin deposits Mesangial proliferative glomerulopathy, intraglomerular hyaline thrombi, and vasculitis with fibrinoid necrosis might be found	Type I membranoproliferative glomerulonephritis, endocapillary proliferation, deposits of subendothelial or intraluminal immune complexes (or both) Electron microscopy: double-contour pattern of the glomerular basal membrane, microtubular immunoglobulin deposits Mesangial proliferative glomerulopathy, intraglomerular hyaline thrombi, and vasculitis with fibrinoid necrosis might be found
Direct immunofluorescence	Monoclonal immunoglobulin, usually without complement deposition	Deposits of IgM, IgG, or C3 (or a combination of the three)	Deposits of IgM, IgG, or C3 (or a combination of the three)

Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med.* 2024

Πίσω στον ασθενή μας...

- **Κρυοσφαιριναιμία + MGUS**
- Πιθανότητα type I κρυοσφαιριναιμίας (μονοκλωνική). Ωστόσο για να αποδειχθεί χρειάζεται ηλεκτροφόρηση / ανοσοκαθήλωση των κρυοσφαιρινών
- Περαιτέρω θεραπευτικές σκέψεις?
- Αν υποτροπιάσει ο ασθενής μας:
αντιμυελωματική θεραπεία? (bortezomib)
Anti-CD38 θεραπεία? (daratumumab)



Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One Name for Two Diseases. *N Engl J Med*. 2024

Thank You