



Κλινικό φροντιστήριο I Σπάνιες εκδηλώσεις ρευματολογικών νοσημάτων

Νόσος ψυχροσυγκολλητινών

Χάρης Παπαγόρας

Ρευματολόγος

Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Χανιά, 9 Νοεμβρίου 2018



Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

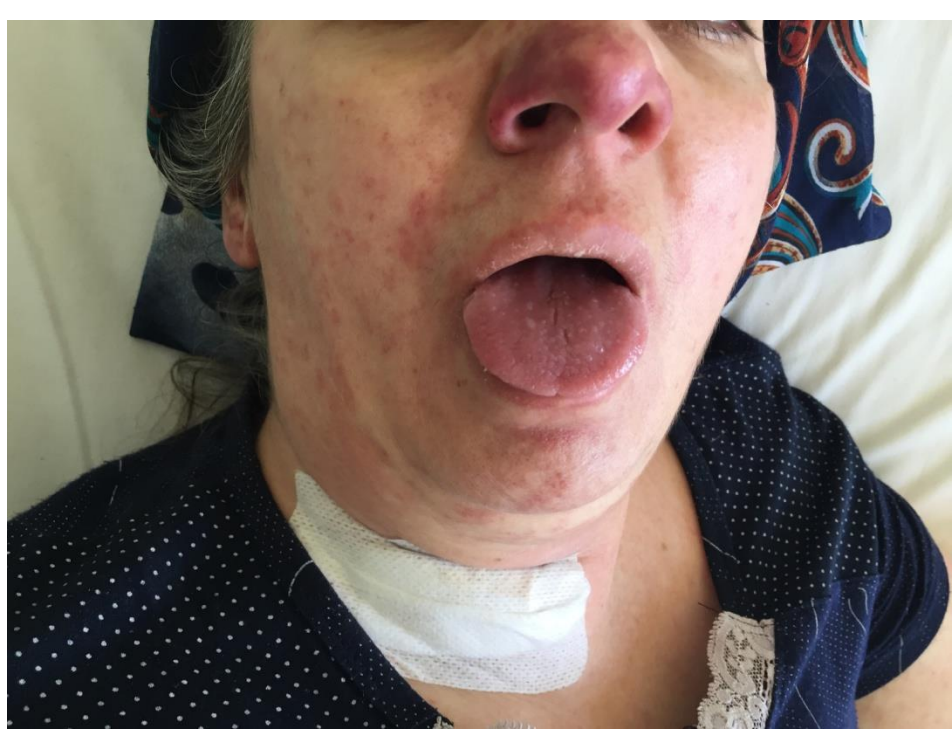
- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, UCB

Κλινική περίπτωση

- Γυναίκα 45 ετών διακομίσθηκε από περιφερειακό νοσοκομείο με:
 1. Παρατεταμένο εμπύρετο
 2. Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
 3. Διάχυτο πορφυρικό εξάνθημα
- ΑΑ: Υποθυρεοειδισμός, βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα πρόσφατης έναρξης

Κλινικά ευρήματα

- Θ: 36,7°C, ΑΠ 120/75mmHg, σφ~120/min, SaO₂ 97% (21%O₂)
- Έντονη ακροκυάνωση χειρών, ποδών και ρινός
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Δυσαισθησίες με κατανομή γαντιού/κάλτσας



Εργαστηριακά ευρήματα

- Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Hb 6.6gr/dL)
- Ηωσινοφιλία (1940/μL)
- ↑ LDH, ↑TBIL, ↑IBIL
- Φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Creat 0.9mg/dL, γεν. ούρων κφ)
- Ηπατική βιολογία κφ
- Α/α θώρακος: ΧΙΕ
- ΗΚΓ: SR ταχυκαρδία (~115/min)

Δοκιμασίες Coombs

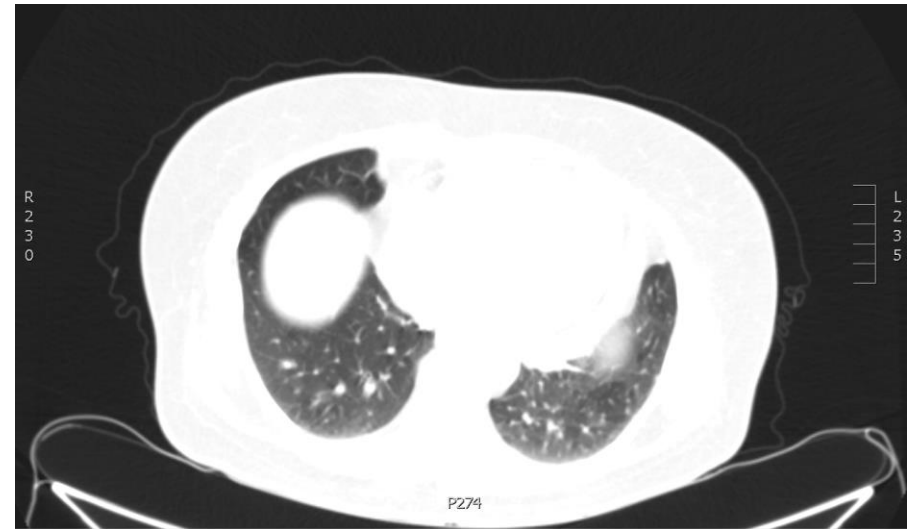
Άμεση	+ ως προς IgG, IgM, C3d
Έμμεση	+ για παρουσία ψυχρού αντιερυθροκυτταρικού IgM



**ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ
ΘΕΡΜΟΥ & ΨΥΧΡΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ**

Επείγουσα CT θώρακος-κοιλίας

- Ευρήματα
 - Πνευμονικά διηθήματα
 - Ήπια λεμφαδενοπάθεια
 - Ήπια ηπατοσπληνομεγαλία
 - Χωρίς ευρήματα συμπαγούς όγκου



Ανοσολογικός έλεγχος

- **c-ANCA:** + σε τίτλο 1/40
- **Αντι-PR3 αντισώματα:** + σε τίτλο 219 U/ml (TA<12)
- C3/C4 κφ
- ANA 1/80, αντι-ENA (-), αντι-dsDNA (-)
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (-)

Κριτήρια ταξινόμησης σ. Churg Strauss κατά ACR

- Άσθμα
- Ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος
- Μονο- ή πολυνευροπάθεια
- Πνευμονικά διηθήματα
- Παραρρινοκολπίτιδα
- Βιοψία

Κριτήρια ταξινόμησης σ. Churg Strauss κατά ACR

- Άσθμα
- Ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος
- Μονο-ή πολυ-νευροπάθεια
- Πνευμονικά διηθήματα
- Παραρρινοκολπίτιδα
- Βιοψία

**Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
Και
Αυτοάνοση αιμολυτικά αναιμία παρουσία θερμού &
ψυχρού αντισώματος**

Θεραπεία

- Εν θερμώ μεταγγίσεις
- Ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1grx3 ημέρες
- Χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (1gr) IV
- Θεραπευτική δόση LMWH

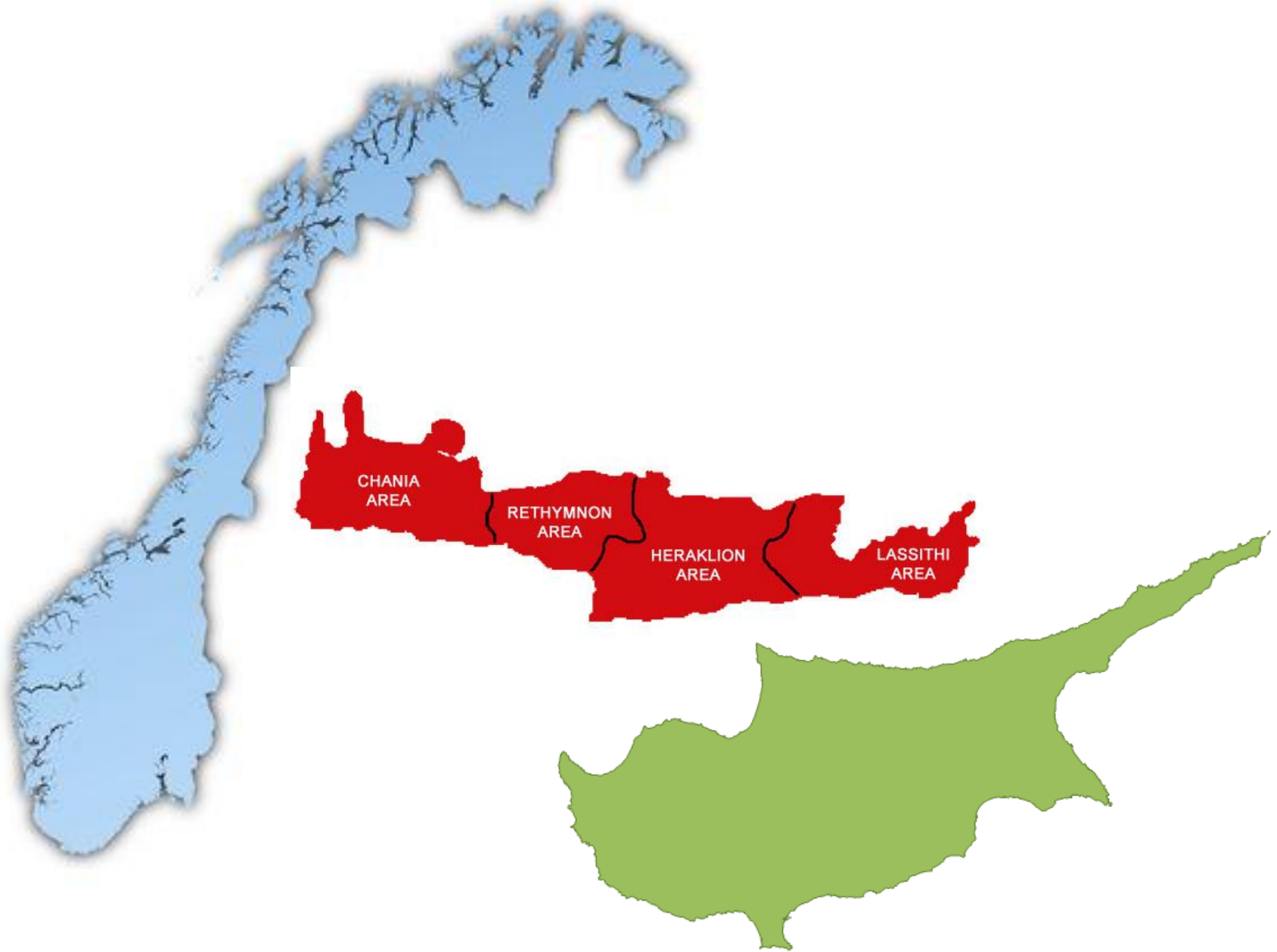
Βελτίωση

Έξοδος και συνέχιση θεραπείας

- CYC 1gr/μήνα x6 μήνες
- PRZ po 1mg/kg/ημέρα με σταδιακή μείωση
- Η ασθενής από το 2^ο μήνα ήταν κλινικώς και εργαστηριακώς σε ύφεση (Hb 11,5g/dL)
- Στις 24/9/2018 ήρθε για την τελευταία (6^η) ώση CYC. Prezolon 5mg/D
- Στις 22/10/2018 πέρασε σε AZA
 - Δεν έχει παρουσιάσει υποτροπή σε καμιά από τις εκδηλώσεις της (αλλεργικές, αγγειιτιδικές, αιματολογικές)

Περίγραμμα

- Τι είναι οι ψυχροσυγκολλητίνες;
- Σε ποια νοσήματα απαντούν;
- Ψυχροσυγκολλητίνες σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα
- Κλινική Εικόνα-Διάγνωση
- Διαφορική διάγνωση
- Θεραπεία



Τι είναι οι ψυχροσυγκολλητίνες;

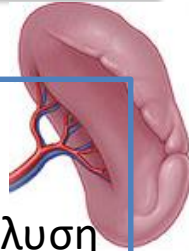
- **Αντισώματα** κατά αντιγόνων των αυτόλογων ερυθροκυττάρων τα οποία αντιδρούν με το αντιγόνο τους σε **χαμηλές θερμοκρασίες (βέλτιστα στους 4°C)** και προκαλούν **συγκόλληση** των ερυθρών
 - Οδηγούν σε **αιμόλυση**
- Η νόσος ψυχροσυγκολλητίνης αποτελεί μορφή της **αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας**

Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (ΑΑΑ)

Επίπτωση:
1/10⁵/έτος

ΑΑΑ θερμού τύπου (65%)

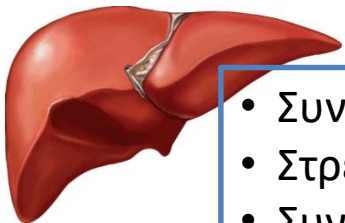
- Συνήθως IgG
- Στρέφεται κατά κοινών Ag
- Συνήθως εξωαγγειακή αιμόλυση



ΑΑΑ ψυχρού τύπου (30%)

Νόσος Ψυχροσυγκολλητίνης (29%)

- Συνήθως IgM
- Στρέφεται κατά της Ομάδας *Ii* (ή *Pr*)
- Συνήθως εξωαγγειακή αιμόλυση

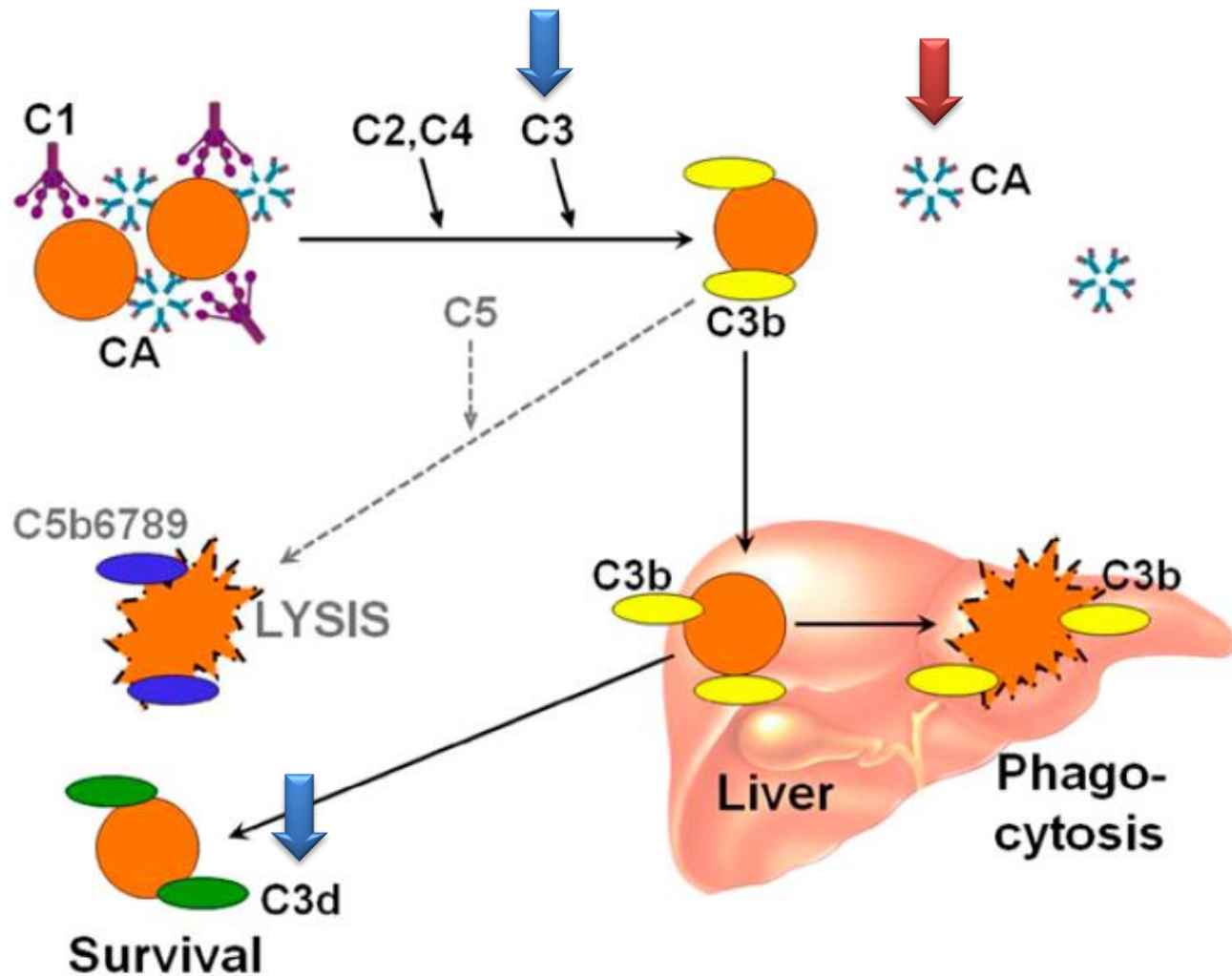


Παροξυσμική Αιμοσφαιρινουρία στο ψύχος (Donath-Landsteiner, 1%)

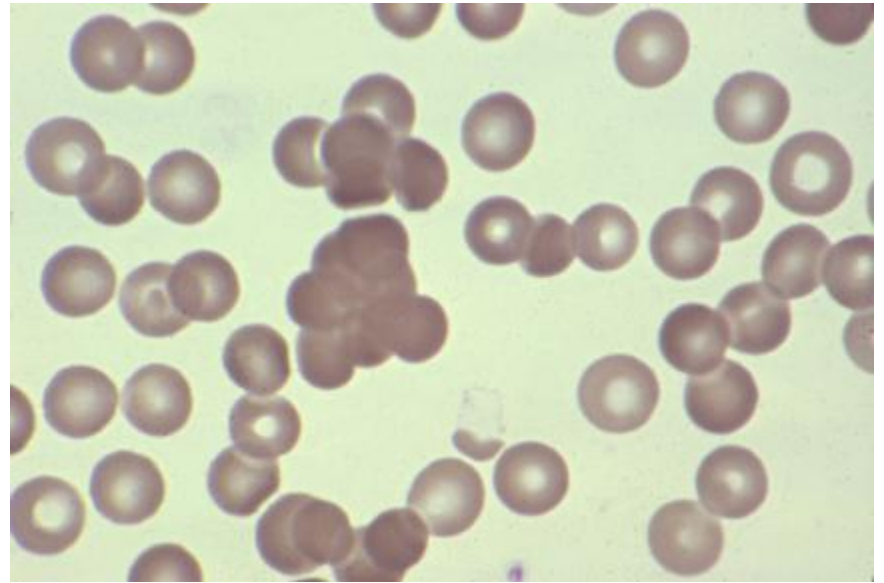
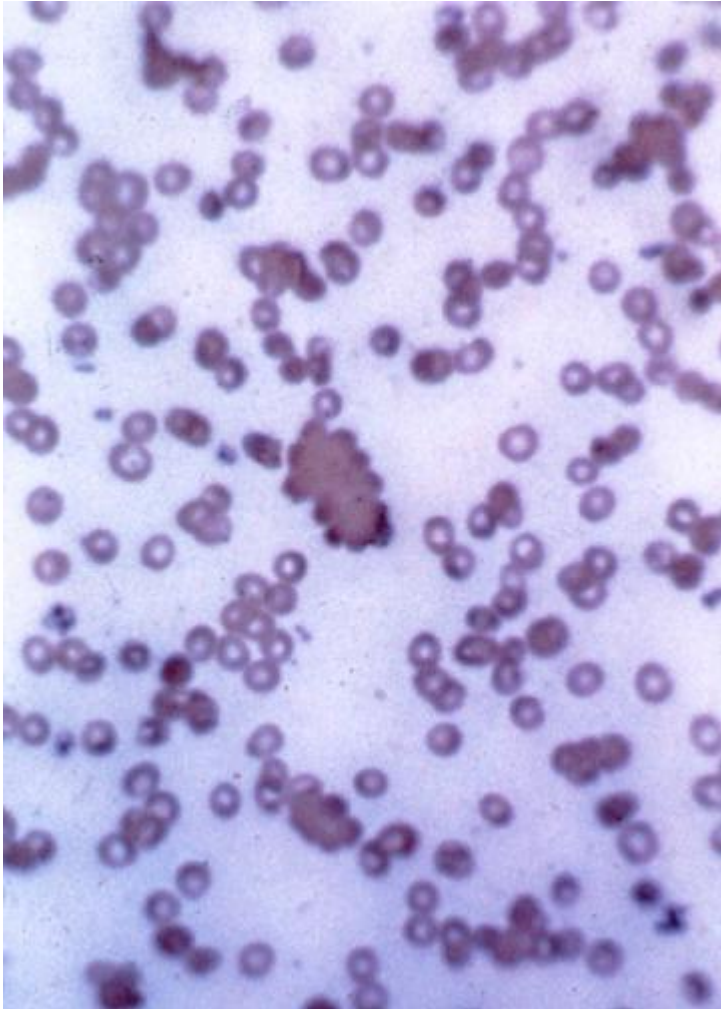
- Συνήθως IgG
- Στρέφεται κατά της Ομάδας *P* (ή *Ii*)
- Συνήθως ενδαγγειακή αιμόλυση

Μεικτοί τύποι (5%)

Παθοφυσιολογία Ψυχρσυγκολλητινών



Συγκολλήσεις ερυθρών



- Διαταραχή κυκλοφορίας
- Αναιμία
- Ψύχος

Αιτιολογία

- **Πρωτοπαθής** (Νόσος Ψυχροσυγκολλητίνης)
- **Δευτεροπαθής** (Σύνδρομο Ψυχροσυγκολλητίνης)
 - Νεοπλάσματα
 - **Δυσκρασίες των Β-κυττάρων** (Β-ΧΛΛ, Μακροσφαιριναιμία Waldenström, NHL)
 - Συμπαγών οργάνων
 - Λοιμώξεις
 - **M. Pneumoniae**, λεγεωνέλλωση, σύφιλη, λιστερίωση
 - **EBV, CMV**, παρωτίτιδα, ανεμοβλογιά, ερυθρά, αδενοϊοί, γρίπη, HIV, HCV
 - **Αυτοάνοσα νοσήματα**
 - Μετά αλλογενή HSCT
- **Ψυχροσυγκολλητίνες χωρίς κλινική σημασία**

Αιτιολογία

- **Πρωτοπαθής (Νόσος Ψυχροσυγκολλητίνης)**
 - **Απουσία** νεοπλασίας, συστηματικής αυτοάνοσης πάθησης ή λοιμώδους αιτιολογίας
 - Η πλειοψηφία έχουν **κλωνική διαταραχή του μυελού** και **IgM παραπρωτεΐνη**
 - Αυτή μπορεί να ανιχνευθεί (με ΗΦ & ΑΚ) σε >90% των περιπτώσεων, αν το δείγμα του αίματος **παραμένει στους 37°C** μέχρι να γίνει ο διαχωρισμός του πλάσματος

ΣΕΛ & AAA

- Η AAA αποτελεί κριτήριο των συστημάτων ACR & SLICC
- Επίπτωση στο ΣΕΛ (οποτεδήποτε): **3,3-8,3%**
 - Ποικίλει ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης της
- Μπορεί να προηγηθεί έτη της διάγνωσης του λύκου
 - Σε μια ελληνική σειρά 27/41 (66%) περιπτώσεις AAA συνέβησαν κατά την έναρξη του ΣΕΛ
 - Σε διεθνή σειρά 4,6% των ασθενών με πρώιμο (συμπτώματα <1 έτους) ΣΕΛ είχαν AAA-χρήσιμη στη **ΔΔ από SLE-mimicks**
 - Παρούσα κατά τη διάγνωση ΣΕΛ: **Παιδιά 14,5%, ενήλικες 2,7%**
- Συνήθως **θερμού** τύπου
 - Δεν υπάρχει συγκεκριμένο ερυθροκυτταρικό Ag

J Autoimmun. 2016; 74: 139-160, Rheumatol. 2003; 42: 230-234, Semin Arthritis Rheum. 2004; 33: 217-230, Lupus. 2008; 17: 739-743, Clin Rheumatol. 2017; 36:2141–2144, Am. J. Med. 2000; 108: 198-204, Arthritis Rheumatol. 2018 Jul 23, Lupus. 2017; 26: 426–430

Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητίνης σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (I)

	Αναφορά	Περίπτωση	Σχόλια	Θεραπεία
ΣΕΛ	<i>Pediatr Int.</i> 2016 <i>Jun;58(6):527-530</i>	♀ 9 ετών με μεικτή AAA και Raynaud	Hb 2.7g/dL Εμφάνιση κατά την έναρξη του ΣΕΛ (+νεφρίτιδα II)	Pulse MP, PRZ , συντήρηση με MMF, βελτίωση
	<i>Rinsho Ketsueki.</i> 1996 <i>Jan;37(1):77-81</i>	♀ 56 ετών με μεικτή AAA και ακροκυάνωση	Hb 5.6g/dL Ενεργό ίζημα ούρων CA 1:4096	PRZ , βελτίωση
	<i>Lupus .</i> 2006; 15: 683–685	♀ 55 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης, δεν αναφέρεται ακροκυάνωση	Hb 7.9g/dL ΣΕΛ από 5 έτη υπό IdPRZ+CsA CA 1:512	Pulse MP, PRZ+CsA → RTX, βελτίωση
	<i>Yonsei Med J.</i> 1997 <i>Aug;38(4):233-5</i>	♀ 34 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης, χωρίς ακροκυάνωση	Hb 6g/dL Εμφάνιση κατά την έναρξη του ΣΕΛ CA 1:4096	PRZ 1mg/kg , βελτίωση

Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητίνης σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (II)

	Αναφορά	Περίπτωση	Σχόλια	Θεραπεία
Σύνδρομο Sjögren	<i>Int J Rheum Dis. 2016 Dec;19(12):1351-1353</i>	♀ 40 ετών με μεικτή AAA & ακοκκιοκυτταραιμία και ακροκυάνωση	Hb 6.7g/dL SS από 2ετίας υπό IdPRZ CA 1:64	Pulse MP, PRZ, CYC , βελτίωση
	<i>Clin Exp Rheumatol. 2002 Jul-Aug;20(4):577-8</i>	♀ 78 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης και ακροκυάνωση	Hb 5g/dL SS από 10ετίας Καρυοτυπική διαταραχή ΜtO CA 1:64	PRZ , βελτίωση
SSc	<i>Ann Hematol. 1993 Sep;67(3):143-4</i>	♀ 45 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης, χωρίς Raynaud	Hb 5.7g/dL Σκληροδερμία από 2ετίας ↑↑IgM CA 1:1024	PRZ 1mg/kg → Danazol, βελτίωση
	<i>Intern Med. 2004 Feb;43(2):139-42</i>	♀ 60 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης, με ακροκυάνωση	Hb 6.1g/dL Από 7 έτη SSc υπό PRZ 10mg/D CA 1:256	MP 60mg/D , βελτίωση

Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητίνης σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (III)

	Αναφορά	Περίπτωση	Σχόλια	Θεραπεία
PA	<i>Case Rep Rheumatol.</i> 2015;2015:823563	♂ 58 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης χωρίς ακροκυάνωση	Hb 4.5g/dL Προηγήθηκε ADA+MTX & λοίμωξη αναπνευστικού CA 1:2048	PRZ 1mg/kg, βελτίωση
	<i>Rheumatology (Oxford).</i> 2008 May;47(5):734-5	♀ 52 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης, δεν αναφέρεται ακροκυάνωση	Hb 9.1g/dL Προηγήθηκε PRZ+LFN+ETC CA 1:512	PRZ 1mg/kg+CsA→ RTX, βελτίωση
	<i>J Clin Rheumatol.</i> 2009 Oct;15(7):375	♀ 89 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης και ακροκυάνωση	Ht 31% Με τη διάγνωση της PA CA 1:320	HCO, βελτίωση

Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητίνης σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (IV)

	Αναφορά	Περίπτωση	Σχόλια	Θεραπεία
Ρευματική πολυμυαλγία	<i>Mod Rheumatol.</i> 2009;19(4):427-30	♂ 60 ετών με σ. ψυχροσυγκολλητίνης και ακροκυάνωση	Προϋπήρχε η ΡΠ	
Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα	<i>Medicine (Baltimore).</i> 2018 Oct;97(40):e12716	♀ 57 ετών με μεικτή AAA, δεν αναφέρεται ακροκυάνωση	Hb 3.5g/dL ΥΠ υπό PRZ 5mg/D x 8 έτη CA 1:128	IVIG, high dose GC , βελτίωση
AOSD	<i>Haematologica.</i> 1990 Sep-Oct;75(5):467-9.	1 περιστατικό	Εμφάνιση με την εκδήλωση της AOSD	Αυτόματη ύφεση πριν χορηγηθεί θεραπεία για την AOSD

Ψυχροσυγκολλητίνες χωρίς κλινική σημασία

Ανιχνεύονται:

- Συχνά σε υγιή άτομα
- Στη διαδρομή λοιμώξεων (>60% σε λοιμώδη μονοπυρήνωση)
- Ως 35% σε AAA θερμού τύπου

Ιδιότητα	Χωρίς κλινική σημασία	N. Ψυχροσυγκολλητίνης
Άμεση Coombs	Αρνητική	C3
Τίτλος στους 4°C	<1:64	>1:500
Θερμικό εύρος	<25°C	≥30°C
Ειδικότητα	Συνήθως αντι-I	Συνήθως αντι-I (~90%), ενίοτε αντι-i, σπάνια αντι-Pr

Η μέγιστη θερμοκρασία που τα αντισώματα συνδέουν τα ερυθρά

Σύνδρομο ψυχροσυγκολλητίνης και κρουσφαιριναιμία

Έχουν αναφερθεί 7 περιστατικά

1. Μονοκλωνικό IgM-κ anti-Pr2 αντίσωμα με ιδιότητες κρουσφαιρίνης και ψυχροσυγκολλητίνης. Εκδήλωση: ακροκυάνωση, νέκρωση δακτύλων και οργάνων, θάνατος. Υποκείμενη νόσος: ενδιάμεσο MGUS-B nHL
2. MGUS IgM-κ με ψυχροσυγκολλητίνες (1:10240) & κρουσφαιρίνες τύπου I. Θεραπεία: FCR
3. Κρουσφαιριναιμία τύπου II→RTX→Ψυχροσυγκολλητίνη αντι-Pr IgM-λ (1:512), αλλά Cryo (-)→, νέκρωση οργάνων, θάνατος
4. IgM-κ mAb με ιδιότητες ψυχροσυγκολλητίνης (1:2560), κρουσφαιρίνης και καταστολέα της ευθροποίησης

Αναστασία, 37 ετών

- Ακροκυάνωση, ισχαιμικές νεκρώσεις δακτύλων χεριών από ~30 ημερών (3/2017)
- Όχι άλλα συμπτώματα αυτοάνοσης ρευματικής νόσου
- ↓C3& C4, ANA (-), ANCA (-), aPL (-), ΗΦ: χωρίς Μ-πρωτεΐνη, HBV (-), HCV (-), ολοσωματική CT αρνητική για λέμφωμα
- Κρυσφοαιρίνη+
- Ψυχροσυγκολλητίνη 1:64 (4°C), 1:32 (30°C)



Πορεία

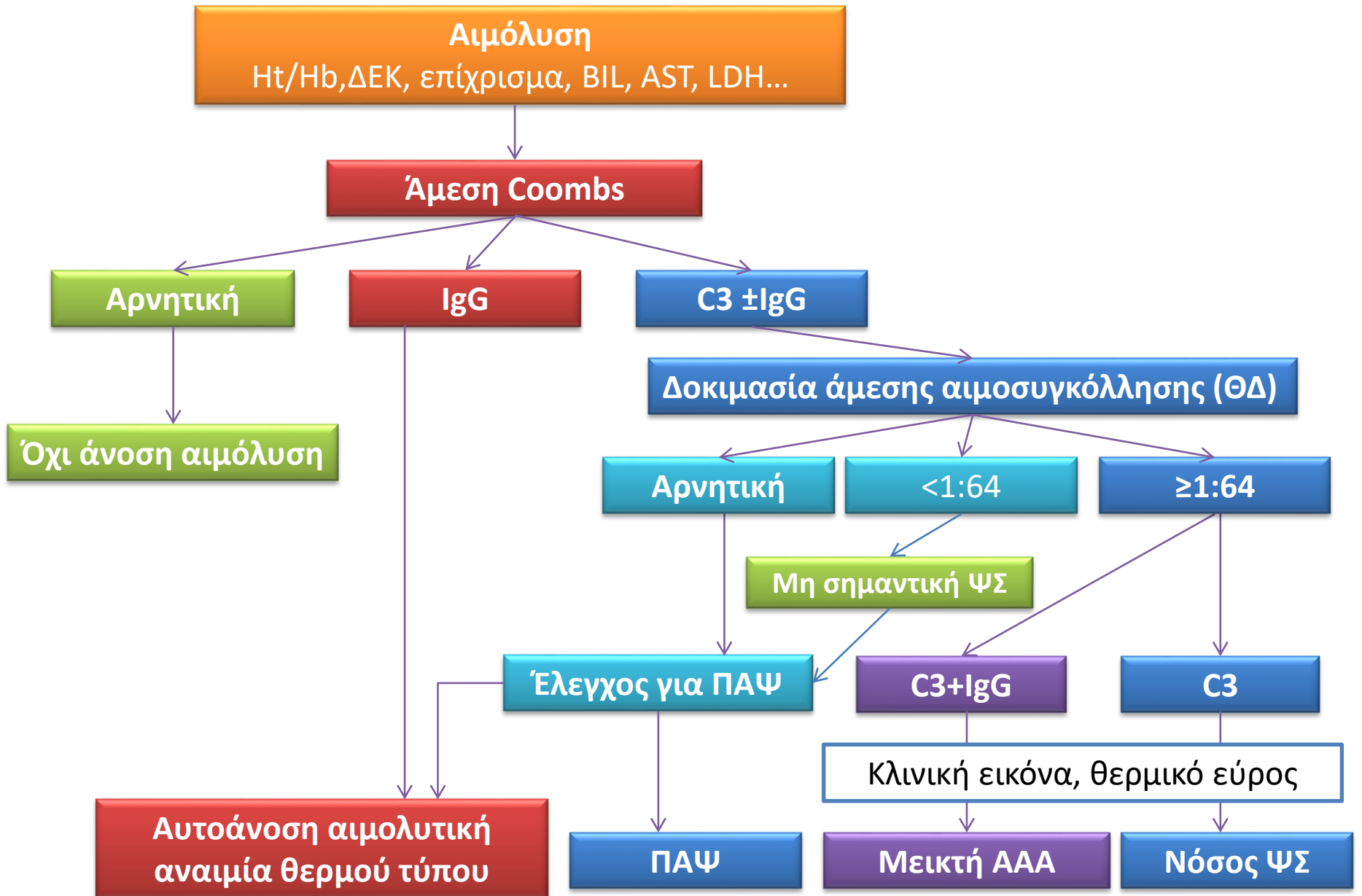
- 6 ώσεις iv CYC + PRZ 1mg/kg και μείωση
- Βελτίωση
- CYC→AZA
- Υποτροπή, ↑PRZ
- RTX



Διάγνωση

- Υπάρχει αιμόλυση;
- Η αιμόλυση είναι άνοση;
- Υπάρχει ψυχρό αντίσωμα;
- Είναι κλινικώς σημαντικό;
- Μεικτή AAA ή Νόσος Ψυχροσυγκολλητίνης;

Διάγνωση



Pitfalls

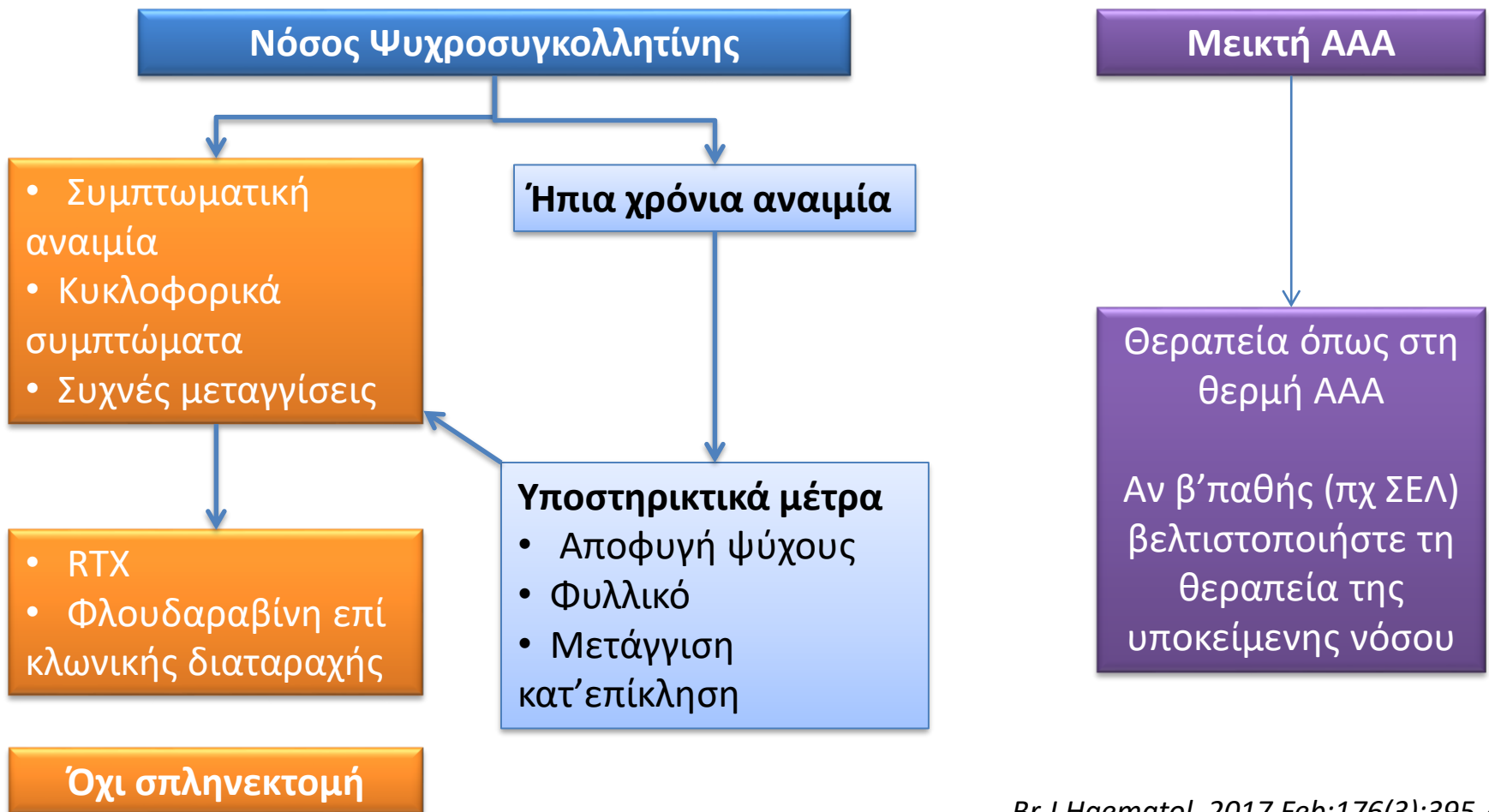
- Άμεση Coombs+ αιμόλυση χωρίς AAA
 - Αντίδραση στη μετάγγιση
 - Φαρμακοεπαγόμενη ανοσοαιμολυτική αναιμία
 - Προηγούμενα IVIG
 - Άλλη αιτία αιμόλυσης με συμπαρομαρτούσα άμεση Coombs +

Ψυχροσυγκολλητίνη σε ασθενή με αυτοάνοση ρευματική νόσο

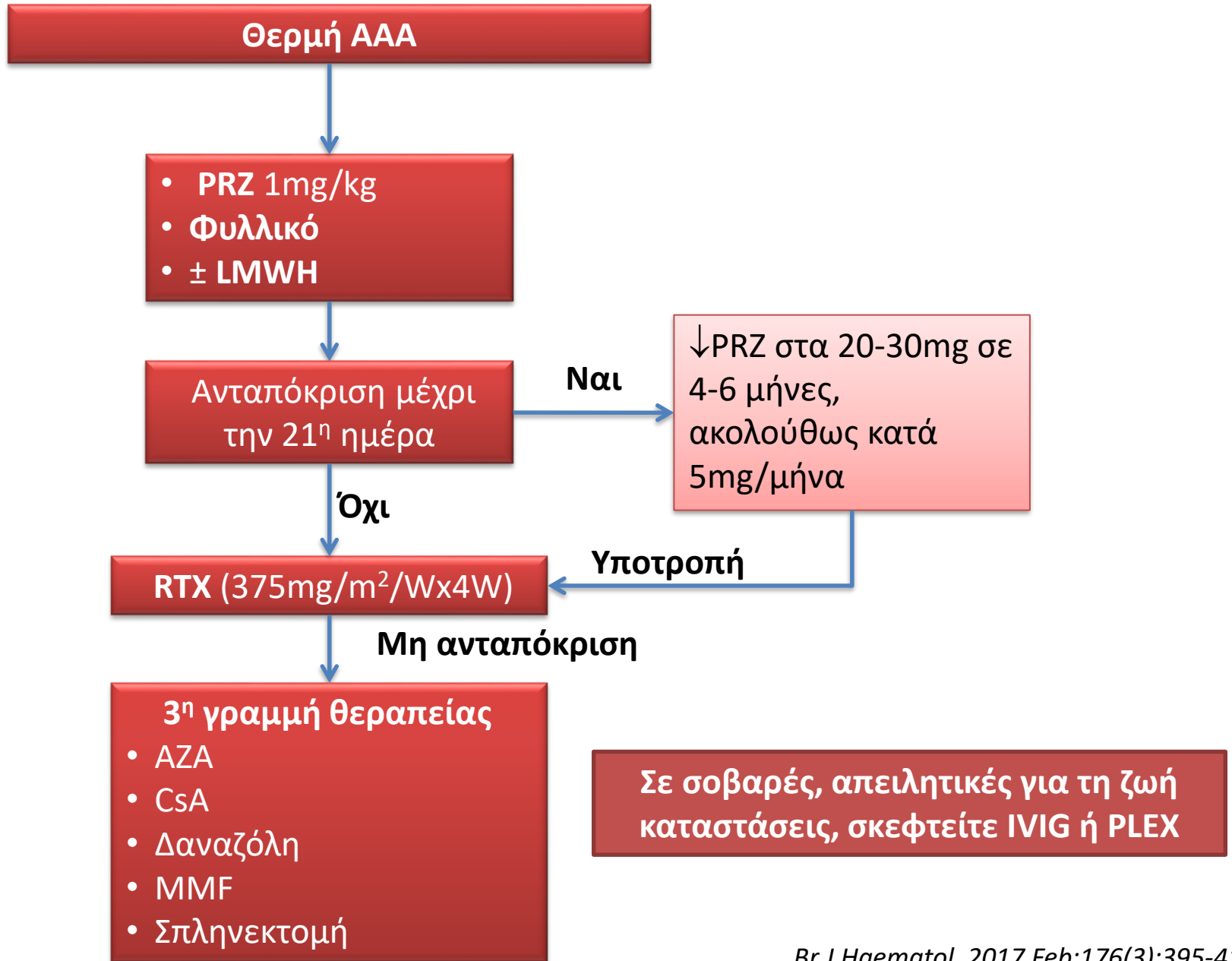
Διαφορική Διάγνωση

- Λοίμωξη
- Νόσος
- Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα, άλλη κακοήθεια

The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia



Θεραπεία



Συμπέρασμα

- Η νόσος ψυχροσυγκολλητίνης είναι πολύ σπάνιο σύνδρομο (Ετήσια επίπτωση $\sim 1/300000$)
- Μπορεί να εμφανιστεί στη διαδρομή αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, οπότε πρέπει να διακριθεί από το φ. Raynaud
- Μπορεί να αποτελεί εκδήλωση της νόσου, λοίμωξης ή νεοπλασίας
- Η θεραπεία ποικίλει ανάλογα με την ενεργότητα του υποκείμενου νοσήματος
- Αν υπάρχει υποψία ψυχροσυγκολλητίνης, διατηρείστε τα δείγματα στους 37°C και ενημερώστε το εργαστήριο για το χειρισμό τους!



Έβρος