



Κεντρική αίθουσα «Athinaïs I»

11:30-12:30 ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΩΝ

**«Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με πιθανό αιτιολογικό παράγοντα
-Δευτεροπαθείς Αγγειίτιδες»**

Δευτεροπαθείς αγγειίτιδες: σχετιζόμενες με λοίμωξη



Χρήστος Κουτσιανάς MD, PhD

*Ρευματολόγος - Ειδικός Παθολόγος, Ακαδημαϊκός υπότροφος, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας -
Ρευματολογίας, Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»*

Honorary Consultant, Research & Development Department, The Dudley Group NHS Foundation Trust



The Dudley Group
NHS Foundation Trust

Σύγκρουση συμφερόντων

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων σχετική με αυτή την παρουσίαση

- Honoraria for lectures:
Roche, Genesis Pharma, Abbvie, Novartis
 - Honoraria for advisory boards:
Genesis Pharma
 - Hospitality:
Eli-Lilly, Novartis, Viatris, UCB
 - Research:
Sub-investigator: Roche, UCB, Eli-Lilly, Novartis, BMS, Pfizer, Genesis Pharma, AMGEN, MSD, Abbvie
-

Εισαγωγή

Αγγειίτιδα: διαγνωστική πρόκληση

Συχνά εμφανίζεται με:

- Πυρετό
- Συστηματικά συμπτώματα
- Αυξημένους δείκτες φλεγμονής



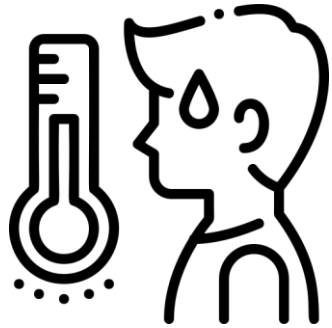
Infection

Vasculitis

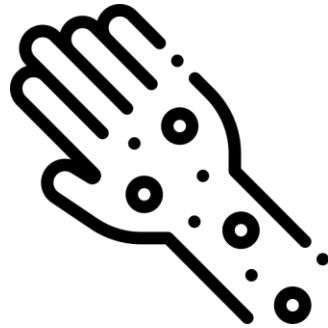


Παρουσίαση περίπτωσης

Mark, άνδρας 72 ετών



Πυρετός



**Εξάνθημα κάτω
άκρων**



Αρθραλγίες

Παρουσίαση περίπτωσης

Ατομικό αναμνηστικό

- Αντικατάσταση ΑοV (TAVI) προ 5μήνου (λόγω σοβαρής αορτικής στένωσης)
- Ισχαιμική καρδιακή νόσος
- Σακχαρώδης διαβήτης

Φαρμακευτική αγωγή

- Ramipril 5mg OD
 - Bisoprolol 2.5mg OD
 - Acetylsalicylic acid 80mg OD
 - Atorvastatin 20mg OD
 - Metformin 850mg BD
-

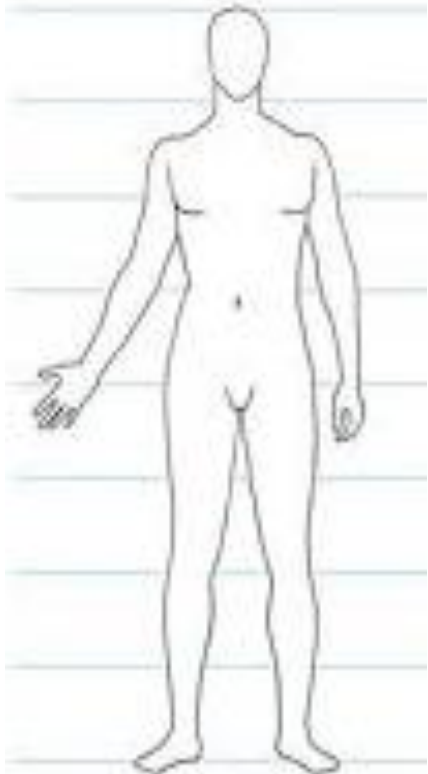
Παρουσίαση περίπτωσης

- Ταξίδι στη Γαλλία 3.5 μήνες πριν
- Οξεία ικτερική ηπατίτιδα (?βρώση θαλασσινών) - Θετικός ορολογικός έλεγχος για HAV (IgM+)
- Νοσηλεία για 4 ημέρες: συντηρητική αγωγή, υποστήριξη με ενυδάτωση και ανάπαυση – σημαντική βελτίωση

Investigation	3 months before presentation
WBC	6500
Hb	144 g/L
CRP	34 mg/L
ALT	771 iu/L
Alkaline Phosphatase	322 iu/L
Albumin	29 g/L
Total bilirubin	2.1 mg/dL
Rheumatoid Factor	<10 iu/L
ANA	Negative
p-ANCA	1:80
PR3/MPO	Negative
Anti-HAV IgG	Negative
Anti-HAV IgM	Positive
Hepatitis B and C serology	Negative

Αρχική εκτίμηση

ΑΠ=110/70mmHg, Σφύξεις=77/min,
Θ=37.8 °C, Αναπνοές=18/min
SatO₂=98% (FiO₂:0.21)



- Δέρμα: **ψηλαφητό αιμορραγικό εξάνθημα κάτω άκρων**
- Λεμφαδενοπάθεια: (-)
- Μυοσκελετικό: **αρθραλγίες, χωρίς εικόνα υμενίτιδας**
- Αναπνευστικό: Φυσιολογικό, ομότιμο άμφω
- Καρδιαγγειακό: S1/S2, ρυθμικοί, ευκρινείς
- Γαστρεντερικό: μαλθακή, ανώδυνη, ευπίεστη, ήπαρ (+) /σπλήν: (-)
- Νευρικό: χωρίς παθολογικά ευρήματα από την αδρή εκτίμηση

Απεικονίσεις:

- **CXR:** χωρίς παθολογικά ευρήματα
- **US AK:** ήπαρ με ήπια αύξηση της ηχογένειας, χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα
- **CT Thorax:** χωρίς σημαντική παθολογία

Παρουσίαση περίπτωσης: εξάνθημα



Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος



ΑΠ=110/70mmHg, Σφύξεις=77/min,
Θ=37.8 °C, Αναπνοές=18/min
SatO₂=98% (FiO₂:0.21)

- Δέρμα: **ψηλαφητό αιμορραγικό εξάνθημα κάτω άκρων**
- Λεμφαδενοπάθεια: (-)
- Μυοσκελετικό: αρθραλγίες, χωρίς εικόνα υμενίτιδας
- Αναπνευστικό: Φυσιολογικό, ομότιμο άμφω
- Καρδιαγγειακό: S1/S2, ρυθμικοί, ευκρινείς
- Γαστρεντερικό: μαλθακή, ανώδυνη, ευπίεστη,
ήπαρ (+) /σπλήν: (-)
- Νευρικό: χωρίς παθολογικά ευρήματα από την αδρή εκτίμηση

3 months

Admission	Admission
	8700
	98 g/L
	115 mg/L
	48 iu/L
	162 iu/L
	19 g/L
	1.1 mg/dL
	67 iu/L
	Normal, bland sediment
	Negative
	1:80
	Negative
	85/ 9
	Negative
	Positive
Hepatitis B and C serology	Negative

Σύνοψη περίπτωσης



Πυρετός



Αρθραλγίες



Αγγειτιδικό εξάνθημα



Ιστορικό ικτερικής ηπατίτιδας



Ιστορικό προσθετικής βαλβίδας



Φλεγμονώδες σύνδρομο

Λοιμώξεις

? Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα

? άλλη ιογενής λοίμωξη

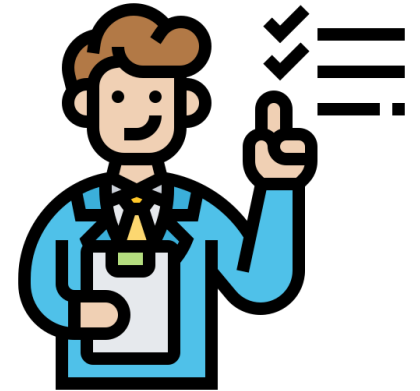
Αγγειίτιδα

? p-ANCA (+)

? RF (+)

? C4 ↓

Κακοήθειες

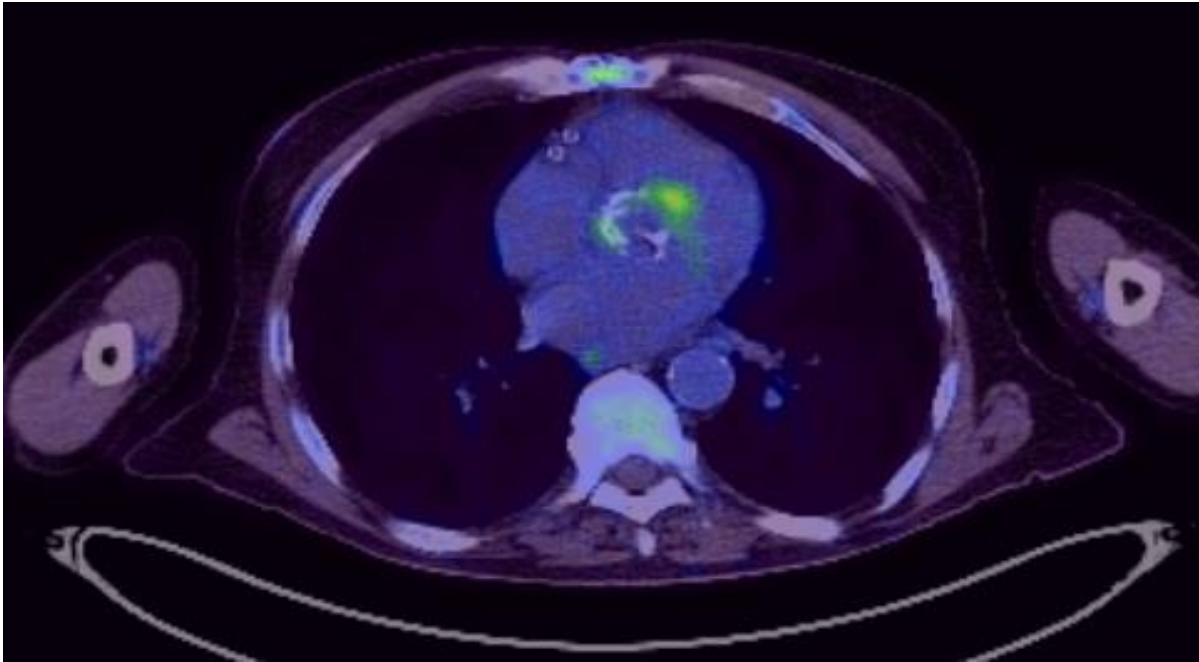


Περαιτέρω διερευνητικός έλεγχος

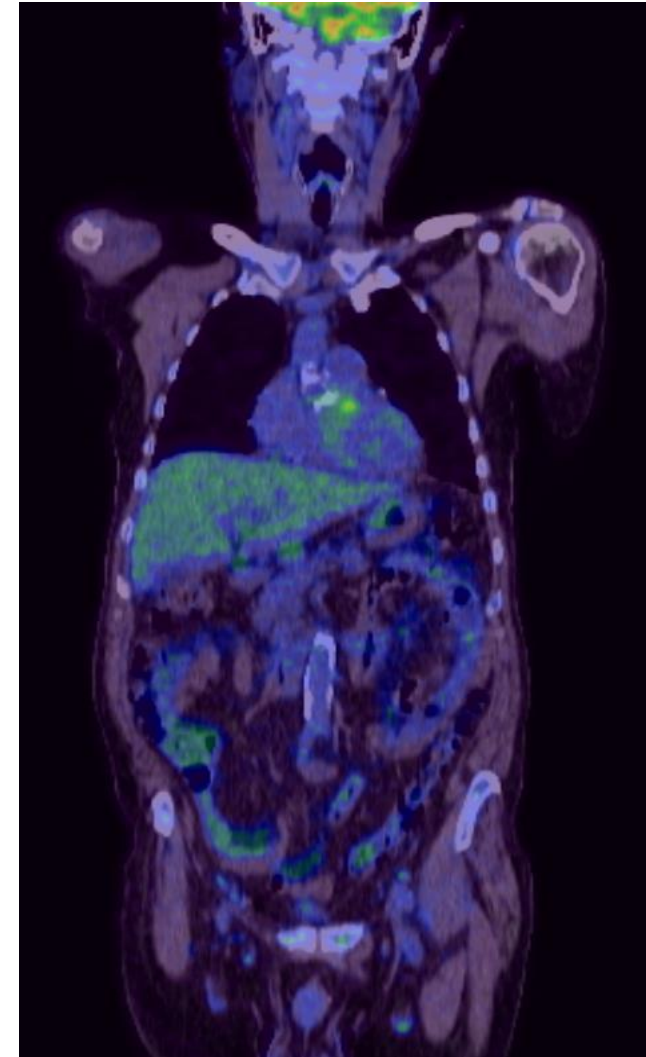
- ✓ AMK: αρνητικές x 3
 - ✓ Βυθοσκόπηση: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - ✓ T-SPOT και MTB στα πτύελα: αρνητικό
 - ✓ Ορολογικός έλεγχος για *C. burnettii*, *Borrelia*, *Brucella*, *EBV*, *CMV*: αρνητικός
 - ✓ PCT: 0.09 ng/mL
-
- ✓ Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (-)



Περαιτέρω διερευνητικός έλεγχος

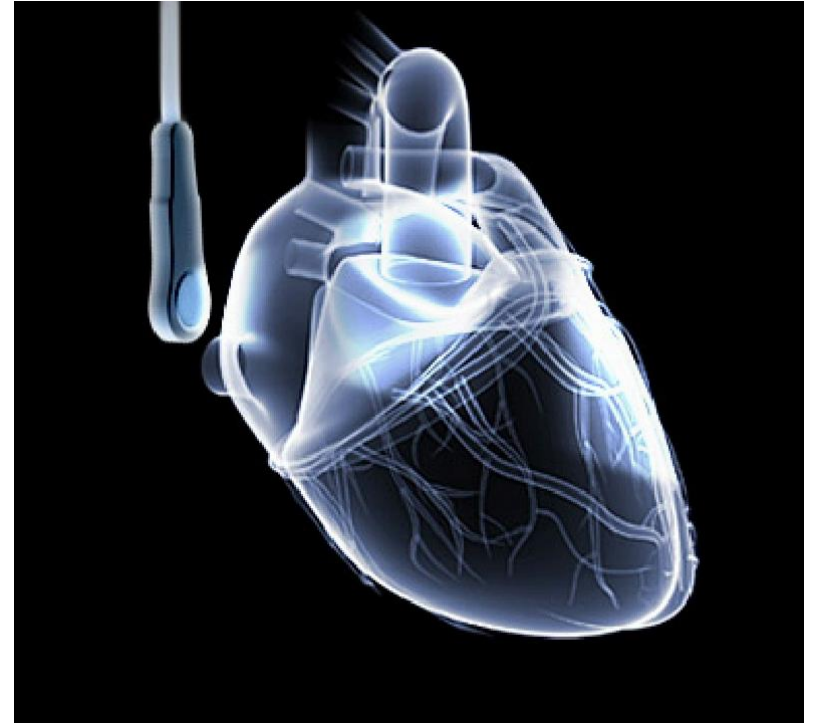


18 FDG—PET CT scan showing **focal FDG uptake around the prosthetic aortic valve** and bilateral inguinal lymphadenopathy. SUV = 1.7



Περαιτέρω διερευνητικός έλεγχος

✓ Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (-)

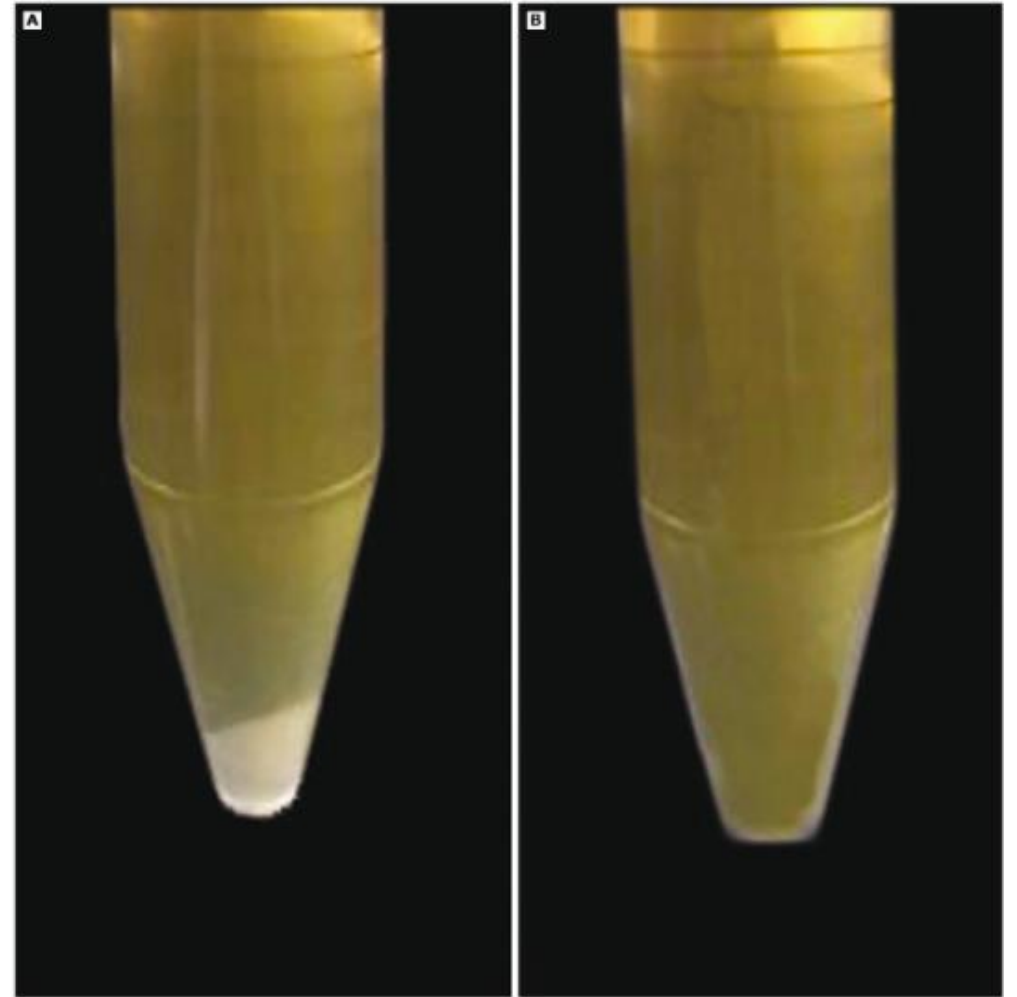


✓ Βιοψία βουβωνικού λεμφαδένα: αντιδραστική εικόνα

Διαγνωστική εξέταση



- ✓ **Cryos (+) / Κρυοκρίτης: 2.5 %**
- ✓ Polyclonal mixed type III



Περαιτέρω συζήτηση/εξέλιξη της περίπτωσης

- ✓ Ο ασθενής είχε ήδη καλυφθεί με αντιβιοτική αγωγή
 - ✓ Παρέμεινε σε γενική καλή κατάσταση
 - ✓ Βελτιούμενος
-
- ✓ Το εξάνθημα σταδιακά υποχώρησε
 - ✓ Οι αρθραλγίες βελτιώθηκαν με απλή αναλγητική αγωγή
-
- ✓ “watch and wait”



Περαιτέρω συζήτηση/εξέλιξη της περίπτωσης

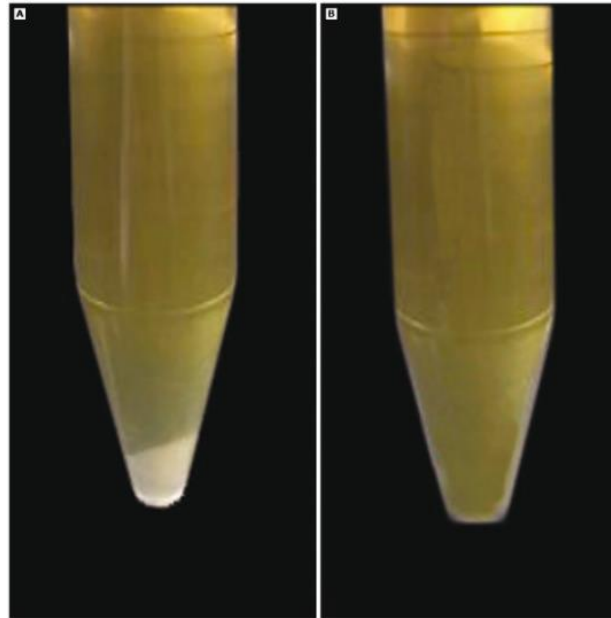
Investigation	3 months before presentation	Admission	Review 6 weeks later
WBC	6500	8700	5600
Hb	144 g/L	98 g/L	132 g/L
CRP	34 mg/L	115 mg/L	7 mg/L
ALT	771 iu/L	48 iu/L	19 iu/L
Alkaline Phosphatase	322 iu/L	162 iu/L	103 iu/L
Albumin	29 g/L	19 g/L	43 g/L
Rheumatoid Factor	<10 iu/L	67 iu/L	473 iu/L
Cryoglobulins		Positive	Negative
Polyclonal mixed type III			
T-Spot-TB		Negative	
Mycobacterium PCR in sputum		Negative	
ANA	Negative	Negative	Negative
p-ANCA	1:80	1:80	1:80
PR3/MPO	Negative	Negative	Negative
Anti-HAV IgG	Negative	Negative	Positive
Anti-HAV IgM	Positive	Positive	Negative
Hepatitis B and C serology		Negative	

Περαιτέρω συζήτηση/εξέλιξη της περίπτωσης

Investigation	3 months before presentation	Admission	Review 6 weeks later
WBC	6500	8700	5600
Hb	144 g/L	98 g/L	132 g/L
CRP	34 mg/L	115 mg/L	7 mg/L
ALT	771 iu/L	48 iu/L	19 iu/L
Alkaline Phosphatase	322 iu/L	162 iu/L	103 iu/L
Albumin	29 g/L	19 g/L	43 g/L
Rheumatoid Factor	<10 iu/L	67 iu/L	473 iu/L
Cryoglobulins		Positive	Negative
Polyclonal mixed type III			
T-Spot-TB		Negative	
Mycobacterium PCR in sputum		Negative	
ANA	Negative	Negative	Negative
p-ANCA	1:80	1:80	1:80
PR3/MPO	Negative	Negative	Negative
Anti-HAV IgG	Negative	Negative	Positive
Anti-HAV IgM	Positive	Positive	Negative
Hepatitis B and C serology		Negative	

Τελική διάγνωση

**Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα
απότοκος οξείας ικτερικής ηπατίτιδας Α**



Ενδιαφέροντα μαθήματα
από την κλινική περίπτωση

1. Οι λοιμώξεις είναι ο συχνότερος μιμητής αγγειίτιδας

Infection mimickers according to vessel size

Αγγειίτιδα μεγάλου μεγέθους αγγείων	- Φυματιώδης αορτίτιδα - Συφιλιδική αορτίτιδα
Αγγειίτιδα μέσου μεγέθους αγγείων	- HBV-associated οζώδης πολυαρτηρίτιδα - Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και μυκωτικά ανευρύσματα
Αγγειίτιδα μικρού μεγέθους αγγείων	- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα - Lyme's disease - Νοσήματα από δήγματα αρθρόποδων (λεϊσμάνια, ρικέτσια, chikungunya) - Βακτηριακή σήψη και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη - Ιογενείς λοιμώξεις (coxsackie, parvoB19, κλπ.)
Μιμητές αγγειιτίδων διαφόρου μεγέθους αγγείων	- HIV - CMV - HTLV-1

Infections as vasculitis mimickers



Infections as vasculitis mimickers



Coxsackie



Neisseria gonorrhoeae

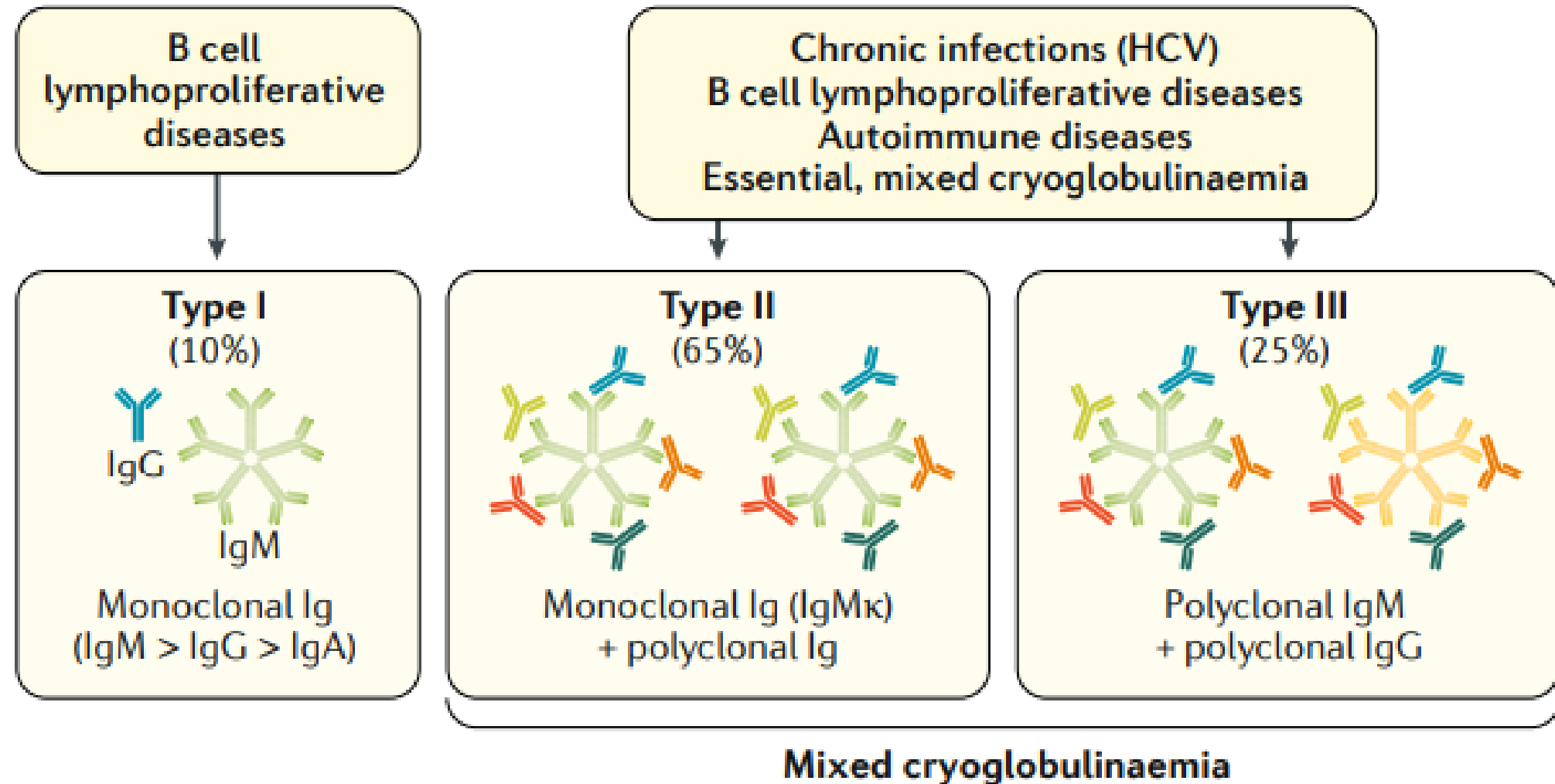
Infections as vasculitis mimickers: ANCA production

Production of ANCA antibodies, secondary to infection

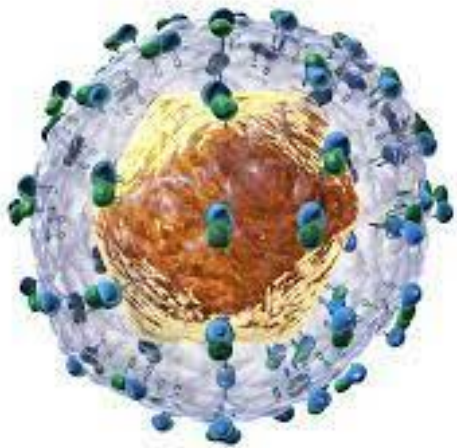
Reference	Infection	Total number of patients	Overall ANCA positivity, n (%)	c-ANCA, n	p-ANCA, n	Atypical ANCA, n	PR3, n	MPO, n
Aslangul <i>et al.</i> [12]	Infectious endocarditis	47	20 (43)	20	0	0	11	1
Mahr <i>et al.</i> [13]	Infectious endocarditis	109	20 (18)	14	6	0	4	4
Langlois <i>et al.</i> [14]	Infectious endocarditis	50	12 (24)	6	5	0	6	3
Flores-Suarez <i>et al.</i> [15]	Tuberculosis (Mexico)	45	20 (44)	16	4	0	15	3
Pradhan <i>et al.</i> [16]	Tuberculosis (India)	70	21 (30)	8	11	2	6	10
Teixeira <i>et al.</i> [17]	Tuberculosis (France)	67	7 (10)	3	0	4	1	0
Esquivel-Valerio <i>et al.</i> [18]	Tuberculosis (Mexico), pre-treatment	68	3 (4)*	1	2	0	0	0
	post-treatment	52	15 (29)	3	12	0	0	0
Sherkat <i>et al.</i> [19]	Tuberculosis (Iran)	32	9 (28)	1	8	0	1	7
Lima <i>et al.</i> [20]	Tuberculosis (Brazil)	50	0 (0)	0	0	0	0	0
Huan <i>et al.</i> [21]	Tuberculosis (China)	103	5 (5)	0	5	0	0	2
Calhan <i>et al.</i> [22]	Chronic Hepatitis B	87	27 (31)	5	3	0	7	2
Hermann <i>et al.</i> [23]	Parvovirus	50	3 (6)	Not reported	Not reported	Not reported	3	2
Hermann <i>et al.</i> [23]	Epstein–Barr virus	51	3 (6)	0	3	0	0	

2. Οι λοιμώξεις ως αιτία αγγειίτιδας (δευτεροπαθώς)

Κρυοσφαιρίνες



Λοιμώδεις παράγοντες που προκαλούν κρυοσφαιριναιμία



Hepatitis C Virus (HCV)

BACTERIA

- Bacteria that cause endocarditis
- Streptococcus
- Brucella species
- Coxiella burnetii
- Mycobacterium leprae
- Borrelia burgdorferi
- Treponema pallidum

VIRUSES

- Hepatitis B virus
- Epstein–Barr virus
- Cytomegalovirus
- Hepatitis A virus
- HIV
- Adenovirus
- Parvovirus B19

Mixed Cryoglobulinaemia

PARASITES

- Plasmodium species
- Leishmania species
- Toxoplasma species
- Schistosoma species
- Echinococcus species

FUNGI

- Candida species
- Coccidioides species

HAV-associated cryoglobulinaemic vasculitis

Case Reports > Indian Pediatr. 2020 Jan 15;57(1):71-72.

Hepatitis A Virus Infection Associated with Cryoglobulinemic Vasculitis

Houda Nassih Case Reports > Am J Gastroenterol. 1990 May;85(5):586-7.

Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection

Y Ilan¹, M Hillman, R Oren, A Zlotogorski, D Shouval

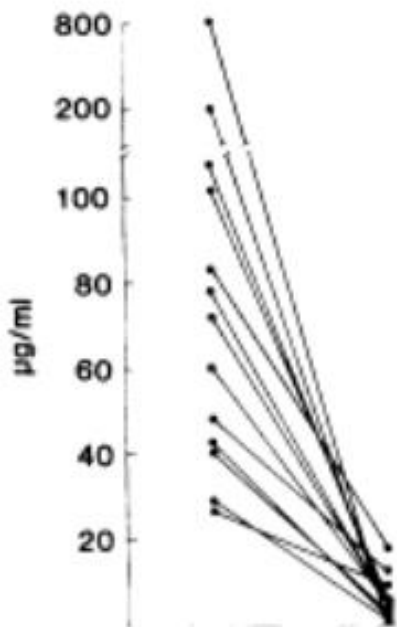
Comparative Study > Clin Exp Immunol. 1982 Mar;47(3):613-6.

Cryoglobulinemia in acute type-A hepatitis

M Shalit, S Wollner, Y Levo

n=19 pts with acute hepatitis A

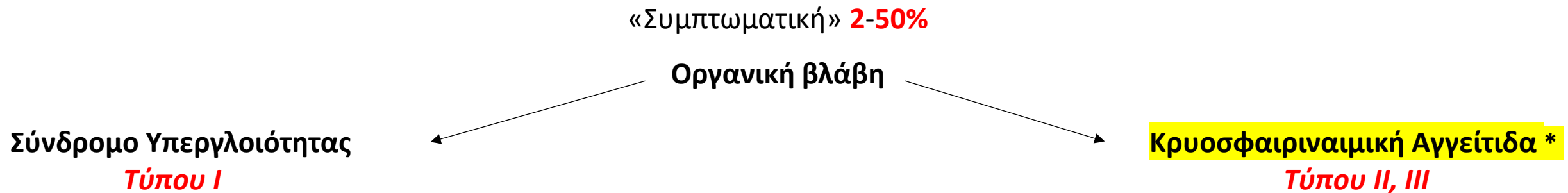
- 18/19 cryoglobulins (+)
- Transient levels – All decreased to normal following recovery
- Associated with disease activity



	IgM	IgG	IgA	Cryoglobulin
Activity	977.8 ± 454.0	1274.6 ± 544.1	422.9 ± 319.3	107.0 ± 179.5
Recovery	268.7 ± 143.5	1461.2 ± 434.8	266.6 ± 143.2	4.8 ± 4.6
P Value	0.00018	n.s.	n.s.	0.05

Κρυοσφαιριναιμία και κρυοσφαιριναιμική νόσος

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα = Κρυοσφαιριναιμία + Οργανική βλάβη



* Φλεγμονή επαγόμενη από **ανοσοσυμπλέγματα** στα **μικρού** μεγέθους **αγγεία** (ενεργοποίηση **συμπληρώματος**)

Meltzer's triad: purpura + arthralgia + myalgia (weakness)

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα: συνήθεις εκδηλώσεις

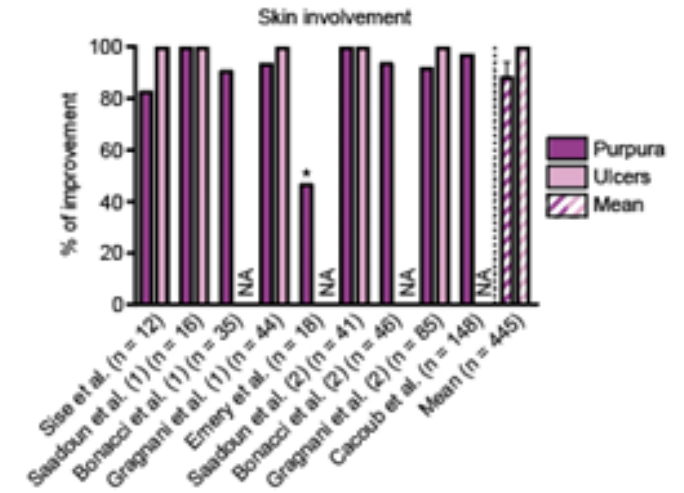
Συνήθεις Κλινικές εκδηλώσεις	Εργαστηριακά ευρήματα	Παθολογοανατομικά ευρήματα
Συστηματικά συμπτώματα - Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας - Καταβολή (50%) - Αρθραλγίες (44-71%) – μη διαβρωτική αρθρίτιδα <10%	- Μονοκλωνική γαμμαπάθεια +/- - ↓↓ C3/C4 - ↑↑ Ra test - ↑↑ TKE/CRP - Κρυοσφαιριναιμία - ↑ Creat - Πρωτεинуρία/Σπειραματική αιματουρία Έλεγχος - HBV/HCV/HIV - ANA, anti-DNA/Ro/La, anti-CCP	Συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα μικρών/μεσαίων αγγείων
Δέρμα - Πορφυρικό εξάνθημα (54-82%) - Νεκρωτικά έλκη - Raynaud's		- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα - Ινιδοειδής νέκρωση - Ανοσοφθορισμός (+)
Νεφρός - Νεφροπάθεια (20%) - Νεφρωσικό (21%) / Νεφριτιδικό (14%) σύνδρομο - Υπέρταση (70%) - ΧΝΝ (14%)		- Μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (70%) - Θρόμβοι υαλίνης στα τριχοειδή
Περιφερικό Νευρικό σύστημα - Περιφερική πολυνευροπάθεια (17-60%) (αισθητική >>> κινητική)		

3. Κρυοσφαιριναιμική νόσος:
θεραπεία ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας

Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα: βασικές αρχές θεραπείας

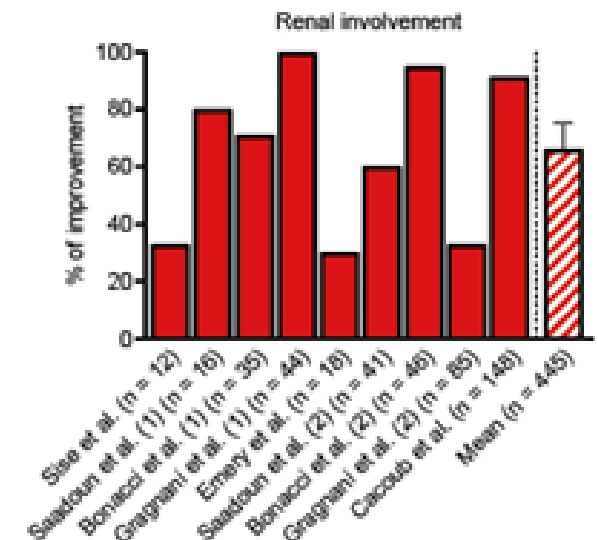
■ Αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (αν υπάρχει)

- Ηπατίτιδα C
- Ηπατίτιδα B
- Αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού
- Β λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα



■ Κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας της προσβολής

- ήπια νόσος: συμπτωματική αντιμετώπιση
- μέτρια – σοβαρή νόσος: ανοσοκατασταλτική αγωγή

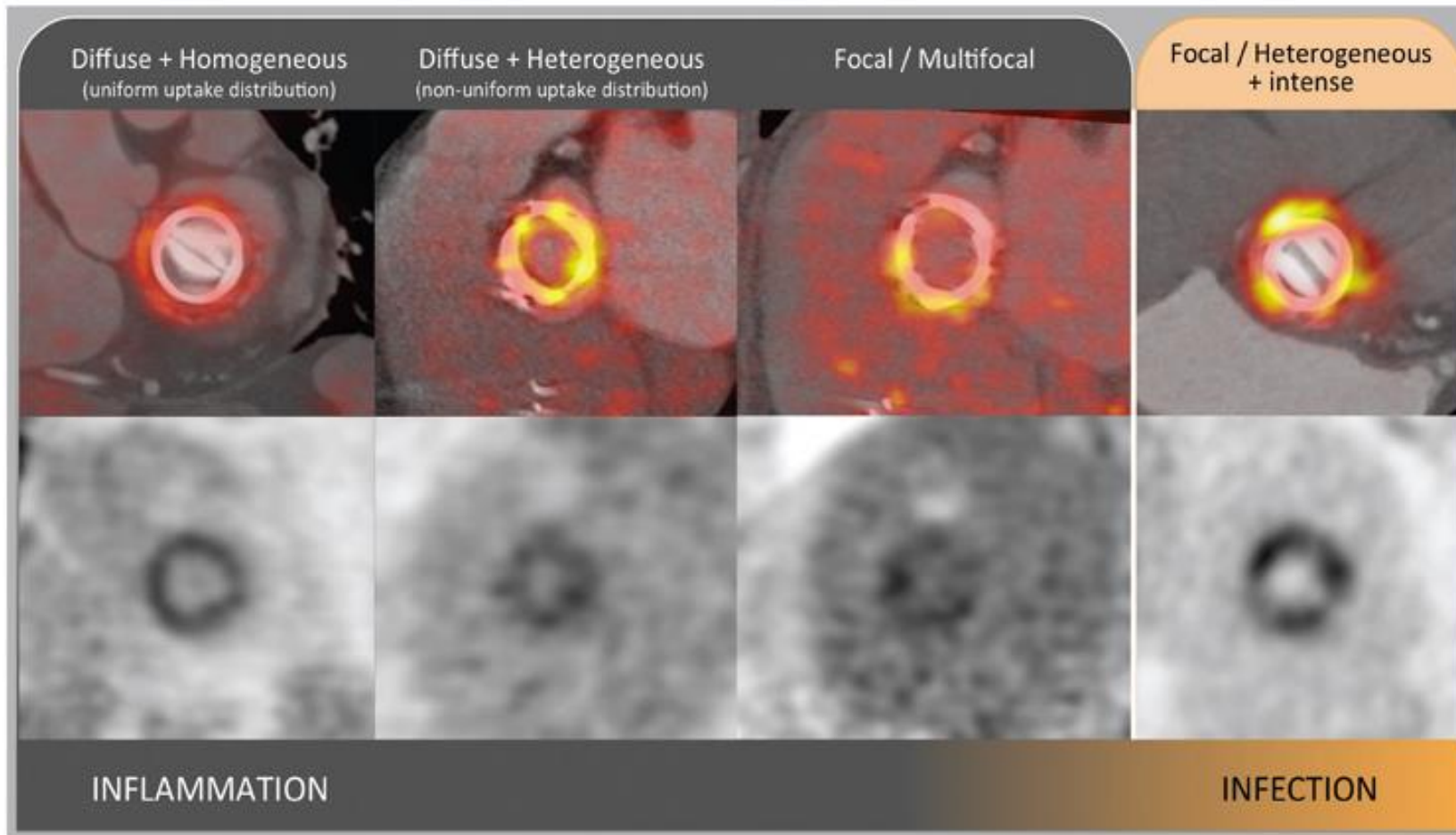


Κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα: θεραπεία

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ (ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ)		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ*		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ**		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα
	και	
	1η επιλογή	
Rituximab***	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή 1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα ή
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες
Εάν συνυπάρχει ένα από τα κάτωθι:		
1. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα		
2. Κυψελιδική αιμορραγία		
3. Εκτεταμένα δερματικά έλκη ή γάγγραινα άκρων		
4. Ανθεκτική / προοδευτική περιφερική νευροπάθεια		
5.Κεραυνοβόλος πολυοργανική συμμετοχή		
Τότε, επιπλέον:		
Πλασμαφαίρεση		

4. Προσοχή στην ερμηνεία των απεικονιστικών ευρημάτων

Interpret 18-FDG PET CT with caution in prosthetic valves



FDG uptake may persist in prosthetic valves even after 12 months post surgery

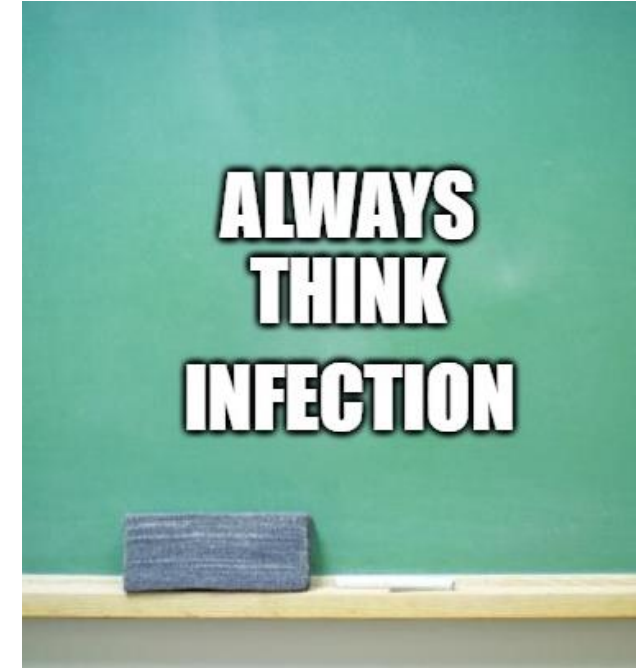
Take home messages

Οι λοιμώξεις είναι οι πιο συχνές παθολογικές καταστάσεις που μιμούνται αγγειίτιδες

Οι λοιμώξεις μπορεί να προκαλούν αγγειίτιδα δευτεροπαθώς (κρυοσφαιρίνες)

«Ανοιχτό μυαλό» όσον αφορά τη διάγνωση, ακόμα και αν τα παρακλινικά ευρήματα οδεύουν προς μια κατεύθυνση

Αντιμετώπιση αναλόγως της βαρύτητας της κλινικής εικόνας



rheumhippo@gmail.com



ckoutsianas@gmail.com