

ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

Σ. Λιονάκη

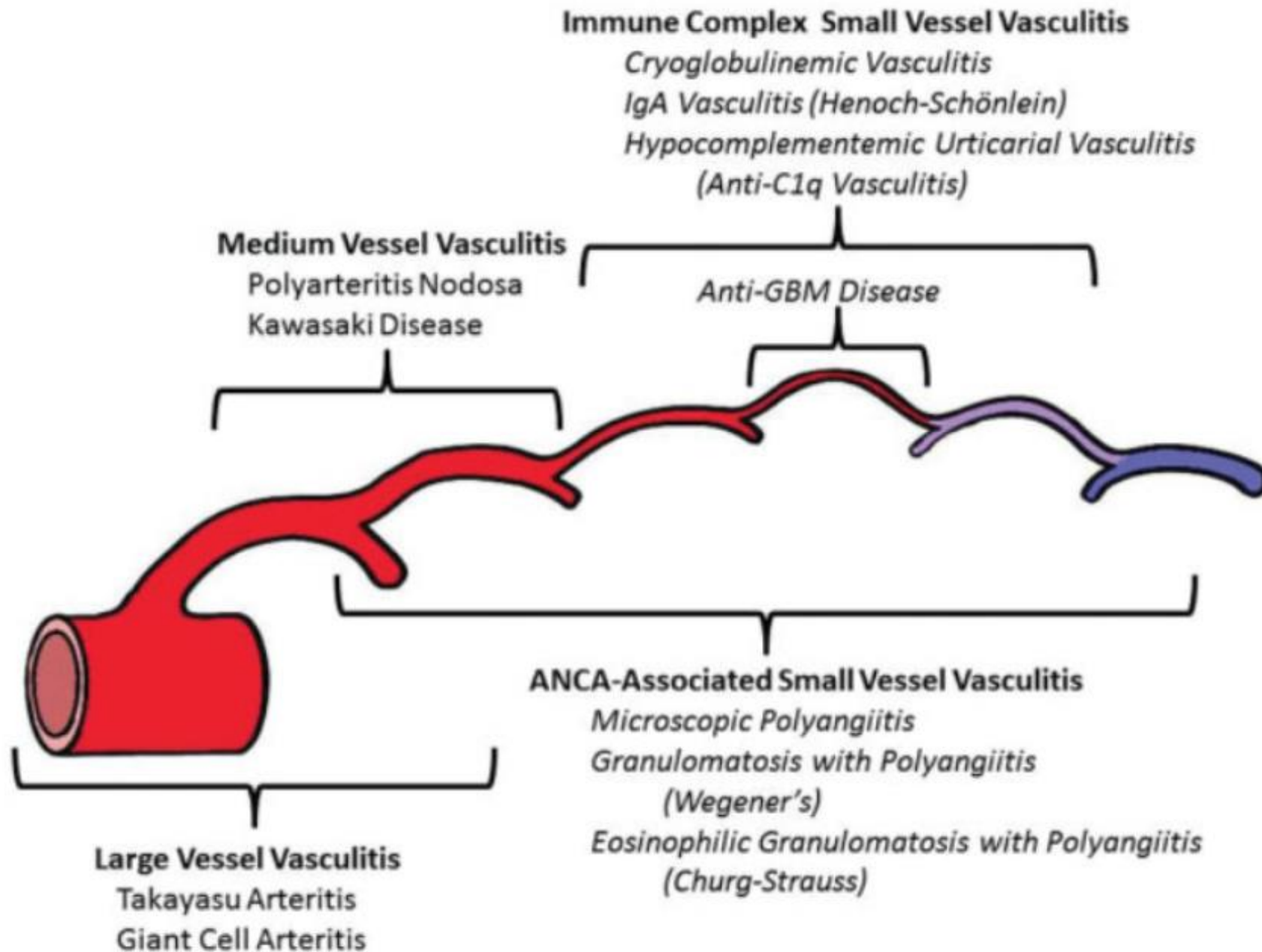
Επ. Καθηγήτρια Νεφρολογίας,
Μονάδα Κλινικής και Επεμβατικής Νεφρολογίας, ΒΠΠΚ
Π.Γ.Ν ΑΤΤΙΚΟΝ

- Άνδρας ηλικίας 24 ετών προσέρχεται αιτιώμενος **καταβολή δυνάμεων** και **πολλαπλά επεισόδια αιμόπτυσης** με έναρξη από 24-ωρου, με **αποβολή αίματος ζωηρού ερυθρού χρώματος**, που προοδευτικά αυξάνεται σε ποσότητα, σε συνδυασμό με **δύσπνοια**, η οποία βαίνει επιδεινούμενη τις τελευταίες ώρες.
- Ο ασθενής επίσης αναφέρει **μυαλγίες και αρθραλγίες** από εβδομάδος καθώς και **αλλαγή στο χρώμα των ούρων** την τελευταία εβδομάδα, τα οποία περιγράφει σαν coca-cola. Παράλληλα παρατήρησε **σημαντική μείωση του ποσού των ούρων** το τελευταίο 12-ωρο.

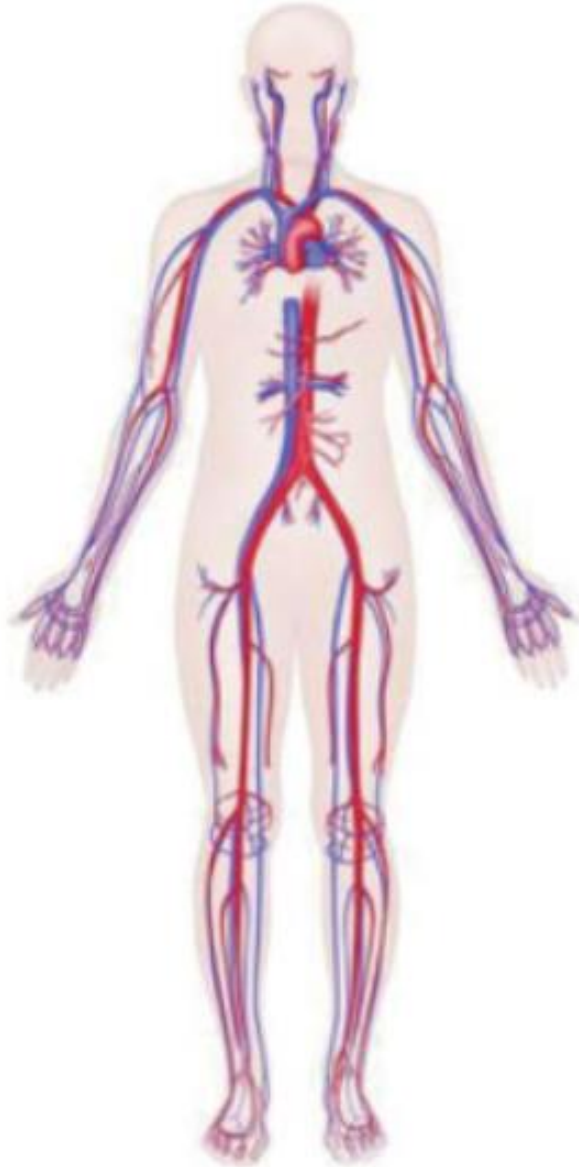
- **Ατομικό αναμνηστικό:** Ελεύθερο
- **Επάγγελμα:** Φοιτητής γεωπονικής
- **Ατομικές συνήθειες** Καπνιστής (20 τσιγάρα/ημέρα)
-
- **Αντικειμενική εξέταση:** (Θετικά ευρήματα)
- Θερμοκρασία 36.9 C
- ΑΠ 91/73 mmHg, σφ. 112/min
- Αίσθημα ζάλης στην όρθια θέση
- Κορεσμός O₂ στον αέρα: 88%
- Ταχύπνοια 38-40 αναπνοές ανά min
- Ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων

Vasculitides

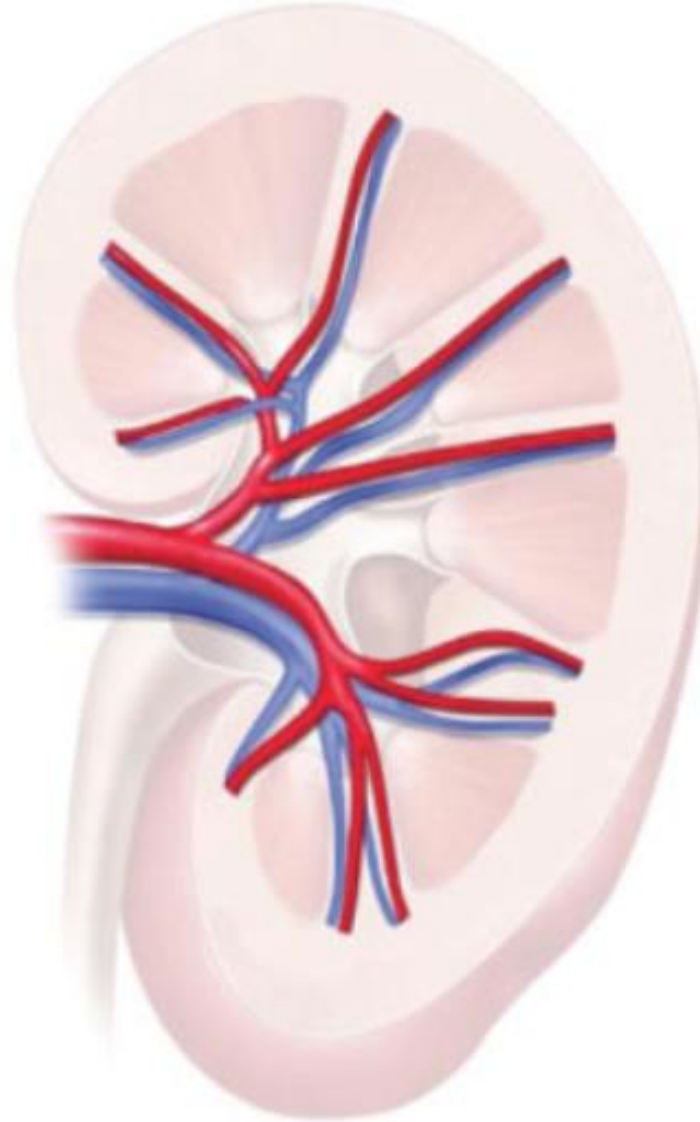
- Vasculitis is inflammation of blood vessel walls
- Vasculitides are grouped according to the affected vessel size
 - Large
 - Medium
 - Small



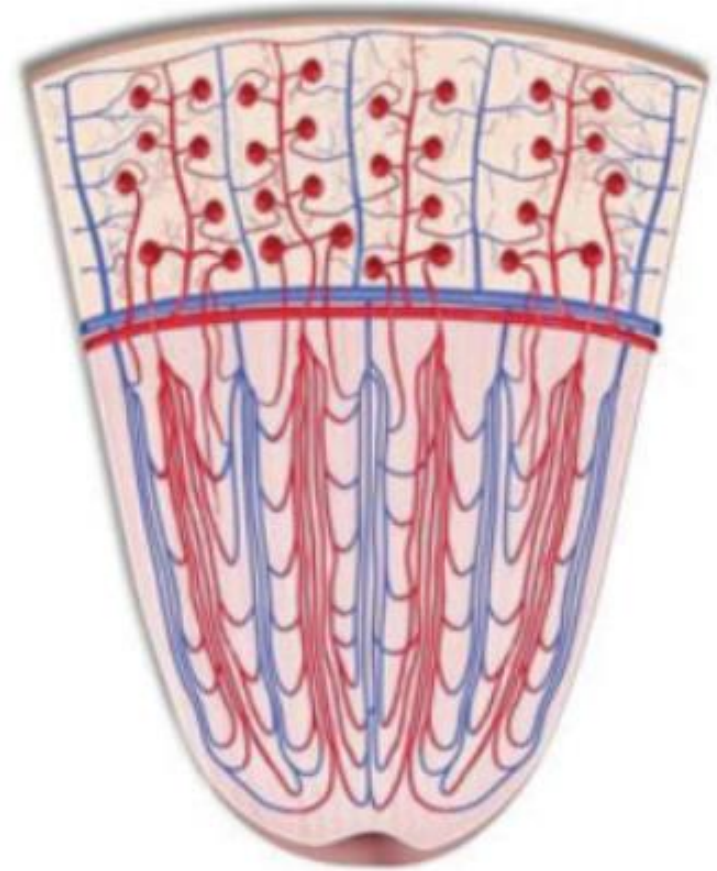
A Large Vessels



B Medium Vessels



C Small Vessels



Vasculitides

Large vessel vasculitis

- Takayasu arteritis
- Giant cell arteritis

Vasculitides

Medium vessel vasculitis

- Polyarteritis nodosa
- Kawasaki disease

Vasculitides

Small vessel vasculitis (SVV)

ANCA-associated vasculitis (AAV)

- Microscopic polyangiitis (MPA)
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Immune complex SVV

- Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
- Cryoglobulinemic vasculitis
- IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis)

Vasculitides

Variable vessel vasculitis

- Behcet's disease
- Cogan's syndrome

Single-organ vasculitis

- Cutaneous leukocytoclastic angiitis
- Cutaneous arteritis
- Primary central nervous system vasculitis
- Isolated aortitis

Vasculitis associated with systemic disease

- Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis Others

Vasculitis associated with probable etiology

- Hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic vasculitis
- Hepatitis B virus–associated vasculitis Syphilis-associated aortitis
- Drug-associated immune complex vasculitis
- Drug-associated ANCA-associated vasculitis
- Cancer-associated vasculitis

Giant cell arteritis

- The **most frequent** disease causing medium or large vessel vasculitis.
- Classic:
 - Polymyalgic
 - Cranial symptoms
 - Constitutional symptoms
- ↑ C-reactive protein (CRP)
- ↑ erythrocyte sedimentation rate
- Most arteries, any elastic large and large medium-sized arteries above the clavicles (**not** capillaries, venules, or arterioles, can be affected)

- Usually > 50 years old
- Female > male (3:1)
- ↑ Northern Europe

Giant cell arteritis

Large

- Aorta, all direct branches, supraaortal (subclavian, axillary, branchial)

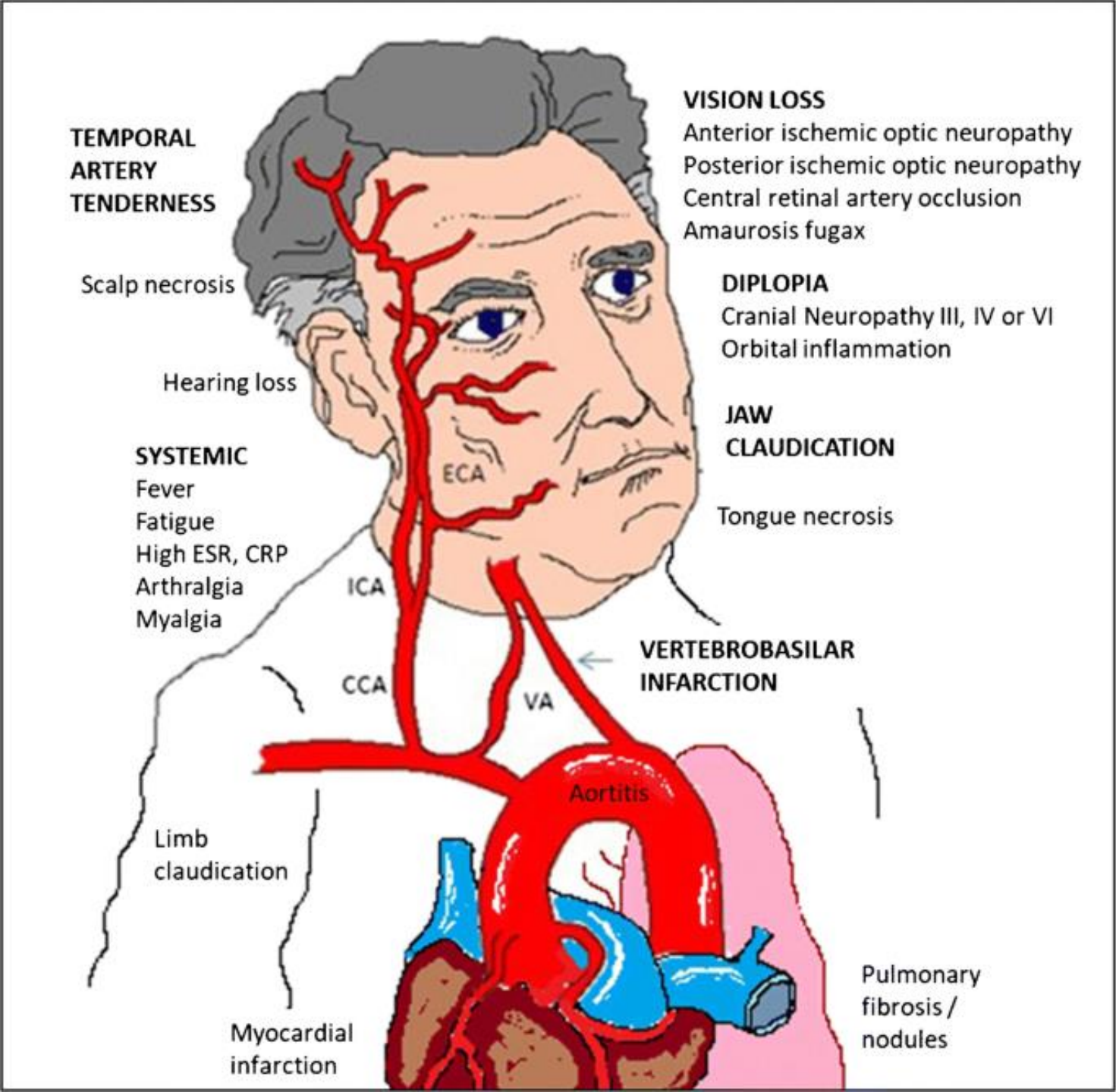
Medium

- Head and neck any artery

Clinical manifestations

- Headache
- Scalp tenderness
- Abnormal temporal artery polymyalgia
- Jaw/limb claudication
- Arterial bruits
- Decreased pulse
- Visual loss
- Vertigo/hearing loss
- Double vision
- Fever, weight loss
- Stroke
- Blood pressure difference

Giant cell arteritis



Takayasu arteritis

- Usually < 40 years
- **Very rare**: 1-2 cases /1,000,000/year
- Female > male (3:1)
- ↑ Japan, West Asia

Large

- Aorta
- Subclavian
- Common carotid artery
- Internal carotid artery
- Vertebral, axillary, iliac, pulmonary

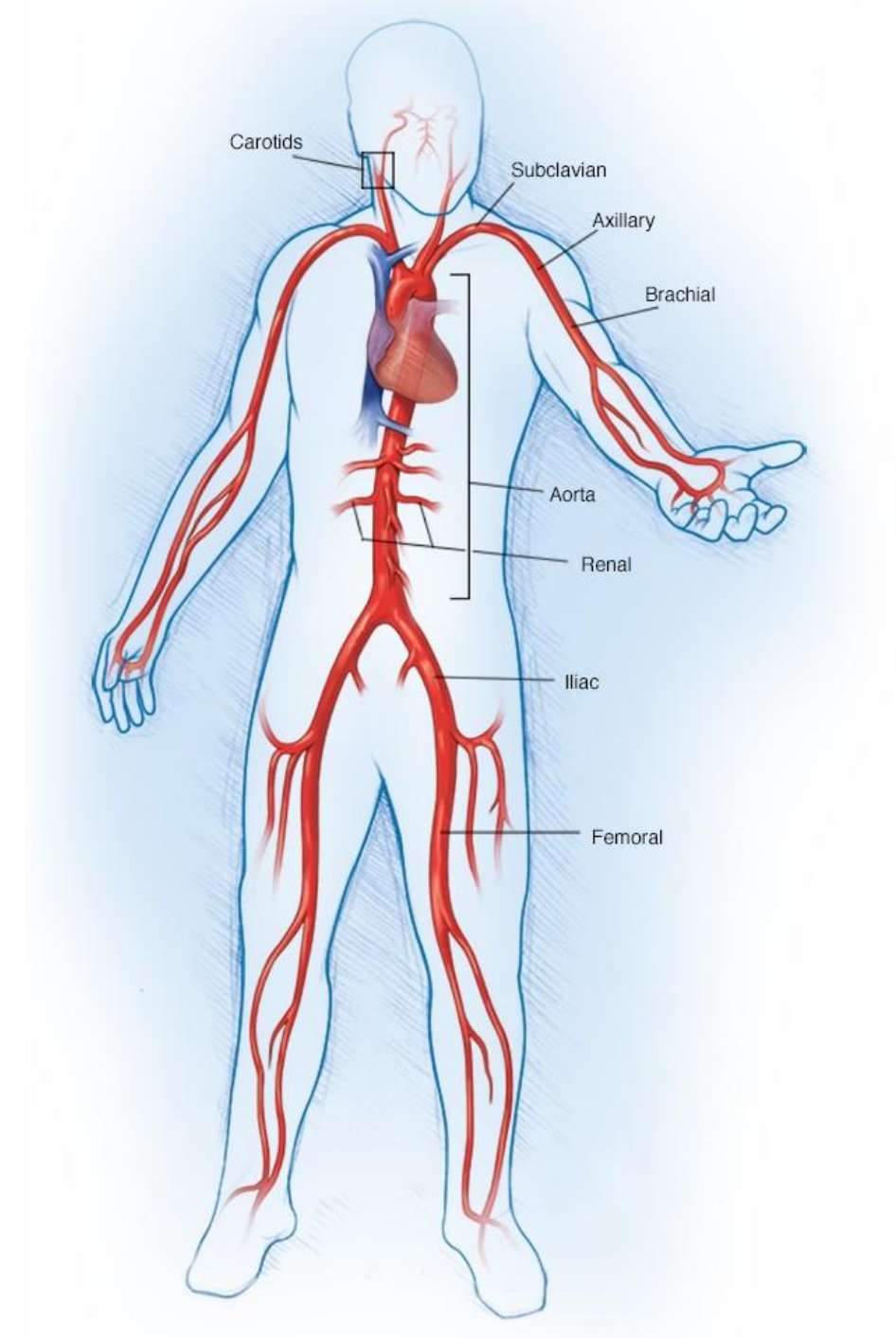
Medium

- Renal, mesenteric, coronary, celiac, proximal, intracranial, ophtalmic

Takayasu arteritis

Clinical manifestations

- Fatigue, arthralgia, myalgia, fever
- Arterial bruits
- Reduced pulse, BP difference
- Limb claudication, carotidodynia
- Headache, hypertension, dizziness
- Syncope, stroke, mesenteric ischemia
- Uveitis/scleritis
- Myocardial infarction
- Skin lesions



Polyarteritis nodosa

- 40-60 years old
- Male > female (1.5:1)
- ↑ Caucasians
- **Very rare**
- 1-8/1,000,000/year in Europe

Large vessels

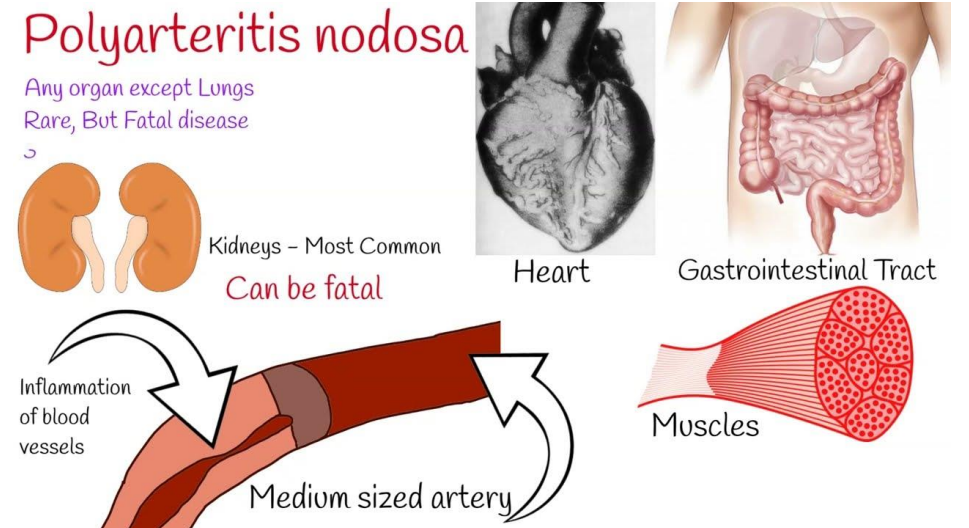
- Internal carotid artery
- Vertebral

Medium vessels

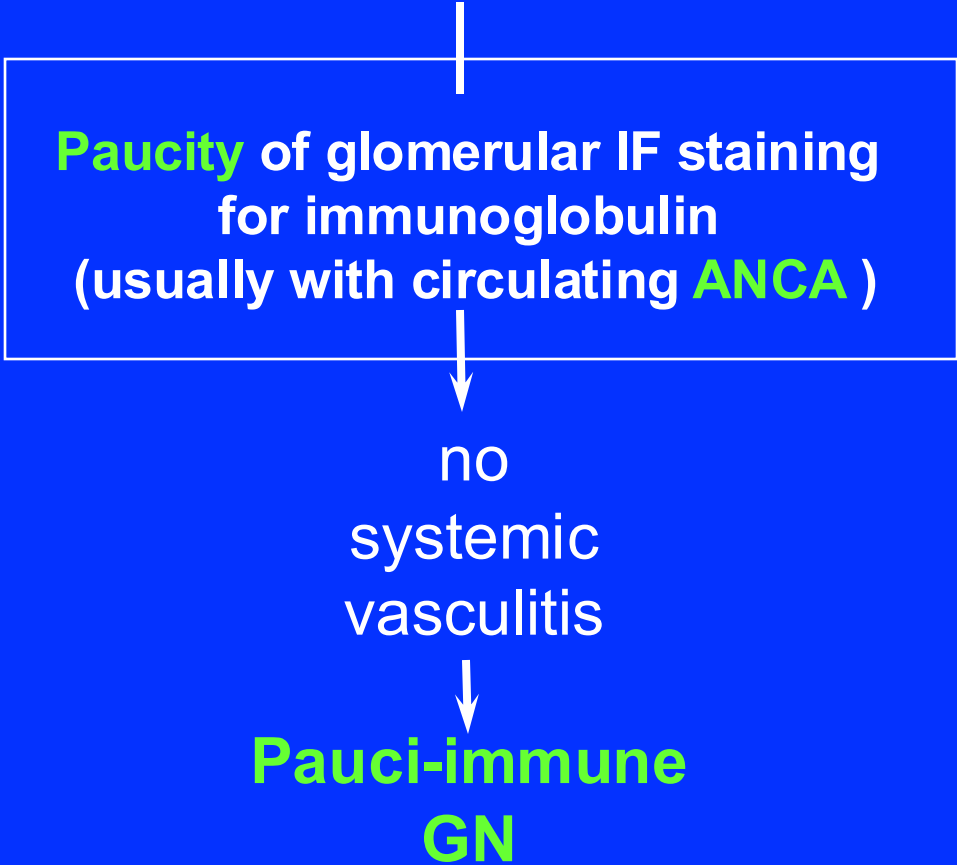
- Muscle, skin, renal
- Any gastrointestinal
- Peripheral nerves, testicular
- Temporal artery, coronary
- Ocular uterus, cerebral

Polyarteritis nodosa - Clinical manifestations

- Weight loss
- Myalgias, fever, hypertension
- Mononeuritis multiplex
- Livedo/ulcers/nodules
- Scant purpura
- Renal/bowel infraction or bleeding
- Orchitis, multifocal myositis
- Myocarditis, pericarditis
- Pancreatitis, stroke, pachymeningitis
- Retinal vasculitis



ANCA-associated Vasculitis



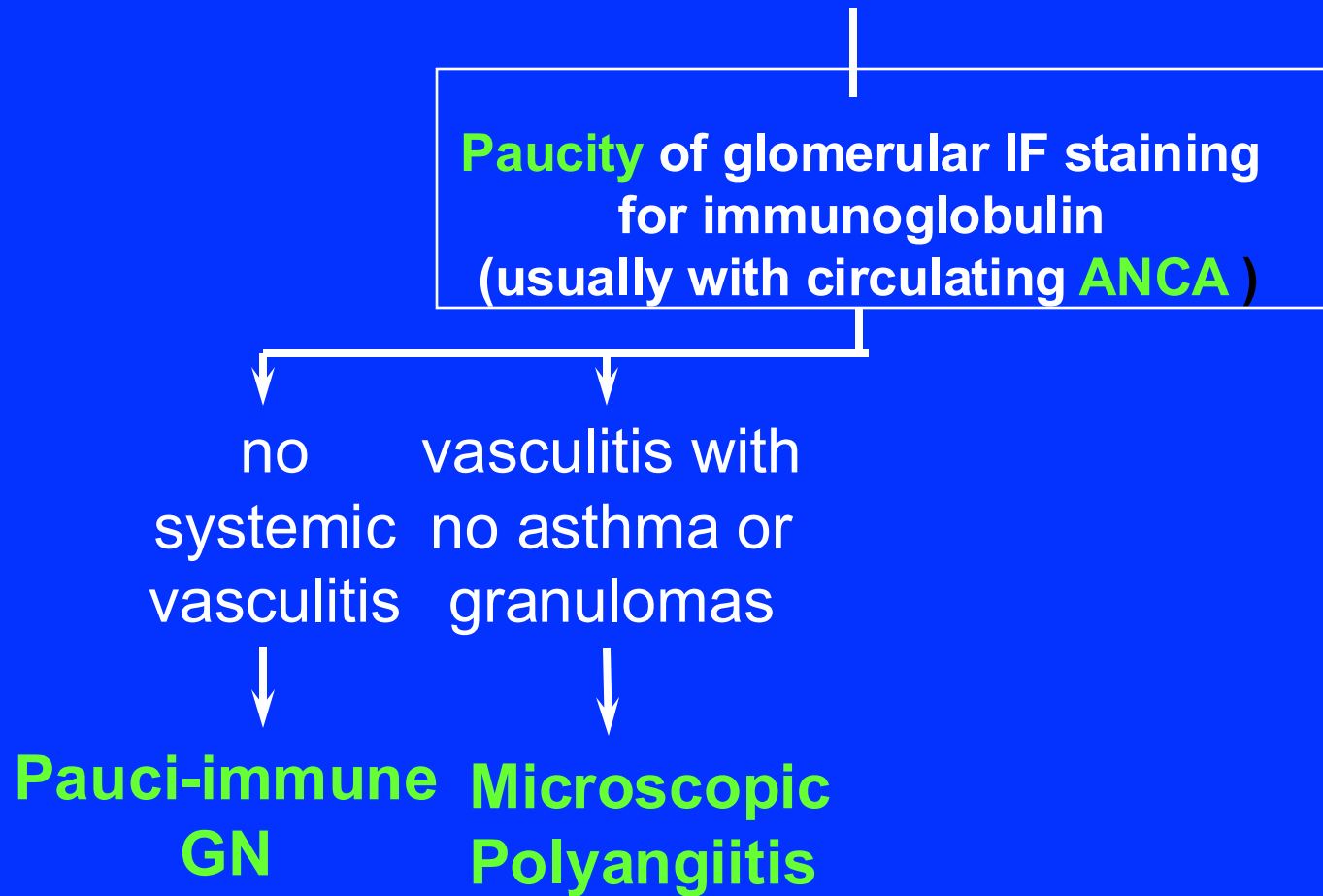
```
graph TD; A[ANCA-associated Vasculitis] --> B[Paucity of glomerular IF staining for immunoglobulin (usually with circulating ANCA)]; B --> C[no systemic vasculitis]; C --> D[Pauci-immune GN];
```

Paucity of glomerular IF staining
for immunoglobulin
(usually with circulating **ANCA**)

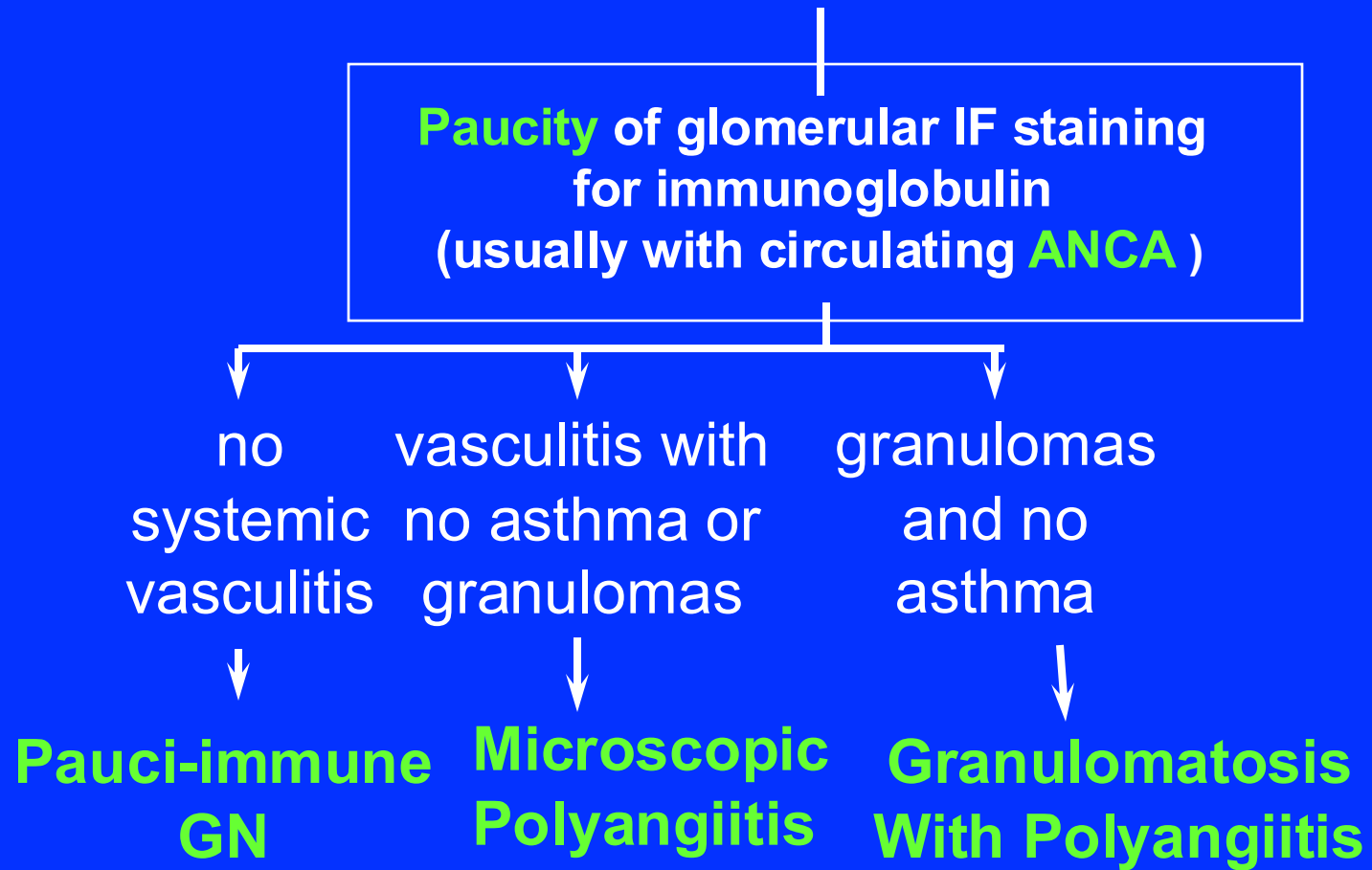
no
systemic
vasculitis

Pauci-immune
GN

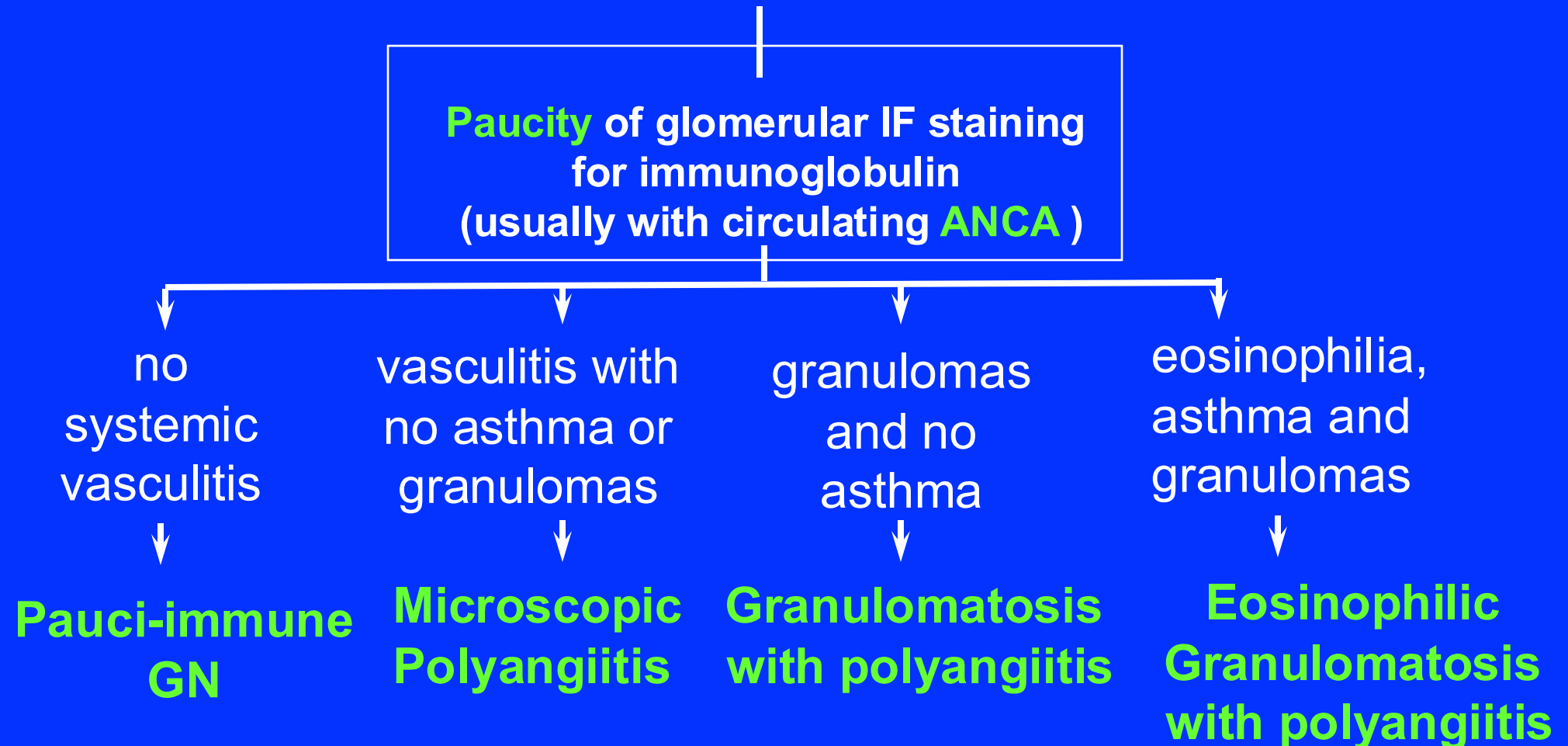
ANCA-associated Vasculitis



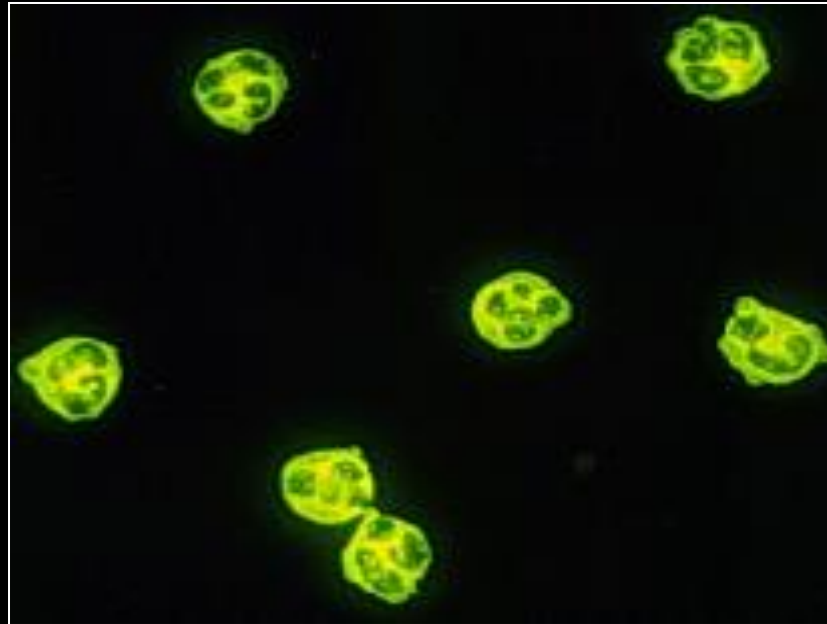
ANCA-associated Vasculitis



ANCA-associated Vasculitis



Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-ANCA

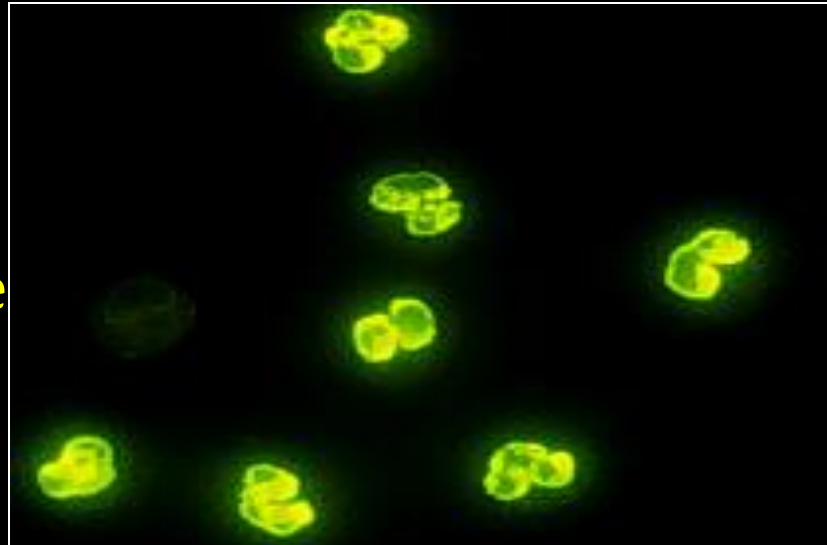


Cytoplasmic
C-ANCA

**Proteinase 3
(PR3-ANCA)**

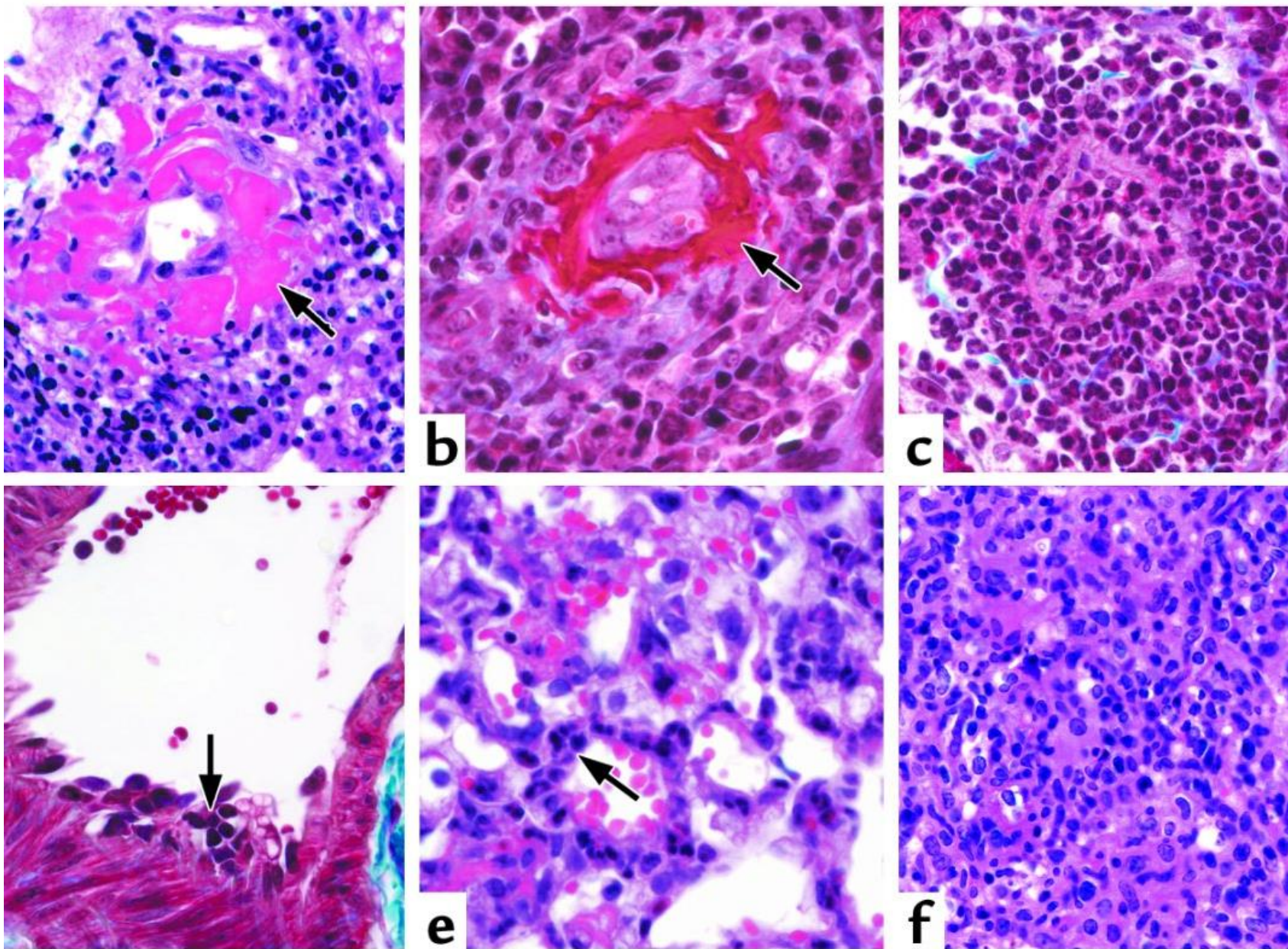
Perinuclear
P-ANCA

**Myeloperoxidase
(MPO-ANCA)**



ANCA:

Είναι παθογόνα;



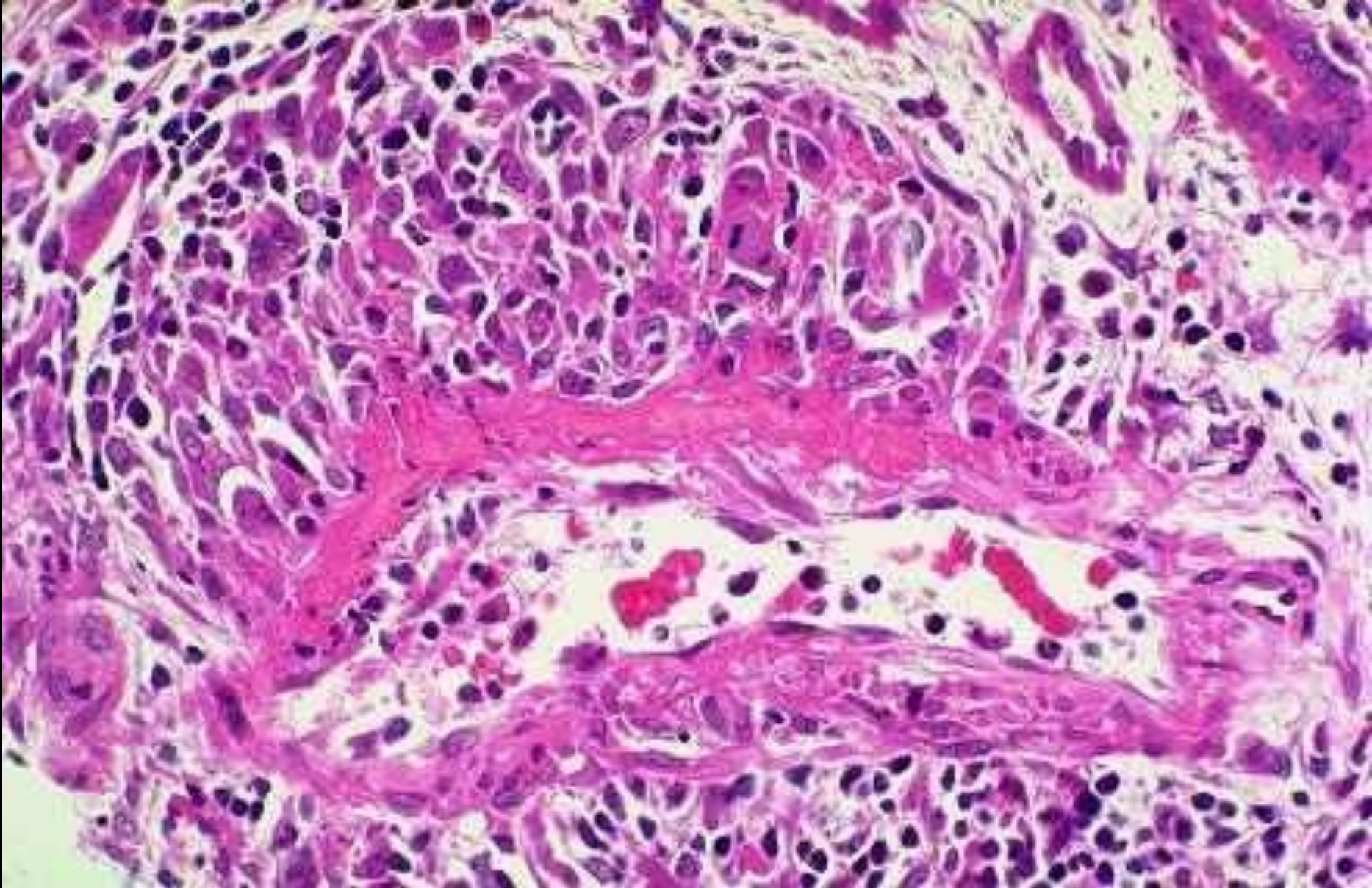
ANCA autoantibodies specific for MPO cause glomerulonephritis & vasculitis in mice

Xiao h, jc. Jennette J Clin Invest. 2002;

Προγνωστική αξία του ANCA test

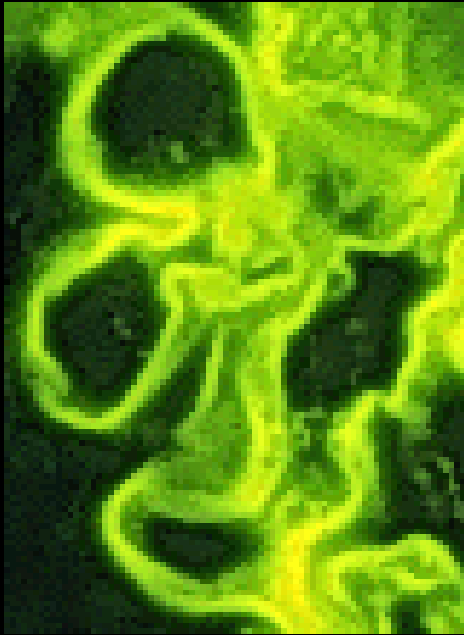
	Prevalence Pre-test likelihood (%)	PPV Post-test likelihood (%)	NPV Post-test unlikelihood (%)
Rapidly progressive GN	~50	95	85
Hematuria, proteinuria, creatinine >3mg/dl	21	84	95
Hematuria, proteinuria, creatinine 1.5-3 mg/dl	7	60	99
Hematuria, proteinuria, creatinine <1.5 mg/dl	2	29	100

Pauci immune Small Vessel Vasculitis



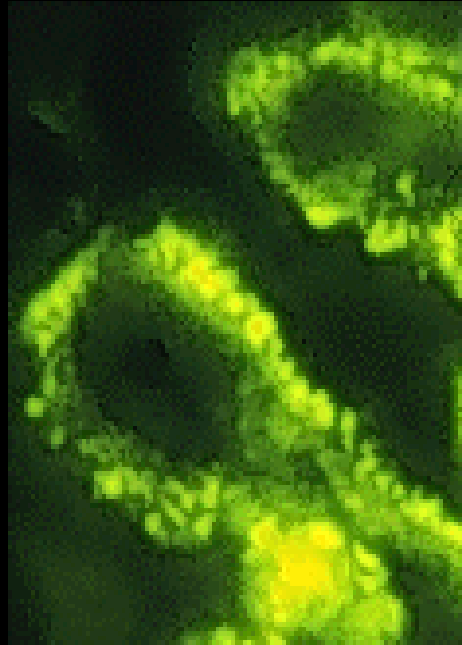
ΤΕΣΝ & ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ

Γραμμική
χρώση



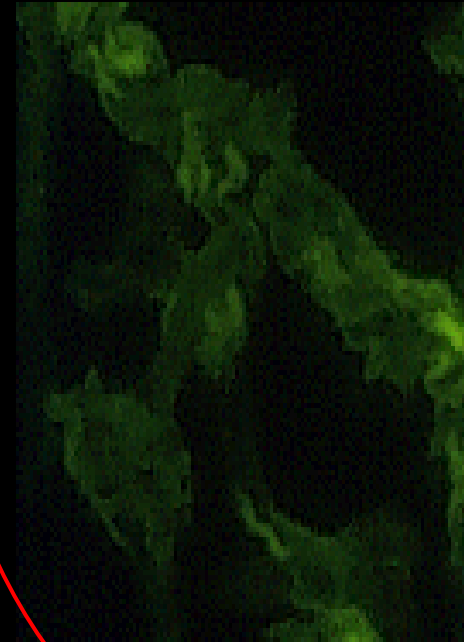
Anti-GBM

Κοκκιώδης
χρώση



Ανοσοσυμπλεγματική

Ελάχιστη ή καθόλου
χρώση



Ανοσοπενική

Επιδημιολογία

ΗΠΑ: 3.1 περιπτώσεις/εκατομμύριο /έτος

- >95% ANCA (+) τη χρονική στιγμή της διαγνωστικής βιοψίας (UNC Kidney Center database)

Ευρώπη: 1-2 περιπτώσεις/εκατομμύριο /έτος

- 85-90% ANCA (+) τη χρονική στιγμή της διαγνωστικής βιοψίας

Φάσμα κλινικών εκδηλώσεων

Γενικά

- Γριππώδης συνδρομή
- Μυαλγίες-Αρθραλγίες-Πυρετός

Νεφροί

- Αιματουρία, πρωτεινουρία
- Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- ΤΕΣΝ

ΩΡΛ

Ιγμορίτιδα, Μέση ωτίτιδα,
Παγίδευση κρανιακών νεύρων,
Υπογλωττιδική στένωση, Ρινικά
έλκη, Εφίπιοειδής μύτη, Ρινικό
Κοκκίωμα

Αναπνευστικό σύστημα

Αιμόπτυση, Πνευμονική αιμορραγία, Πνευμονικό
κοκκίωμα, Πνευμονική κοιλότητα

Δέρμα

Πορφύρα, Υποδόρια οζίδια, Έλκη, Ερυθηματώδεις
βλατίδες

Νευρικό σύστημα

Οφθαλμοί

Γαστρεντερικό σύστημα

Θρομβοεμβολικά φαινόμενα

Μικροσκοπική Πολυαγγειίτιδα

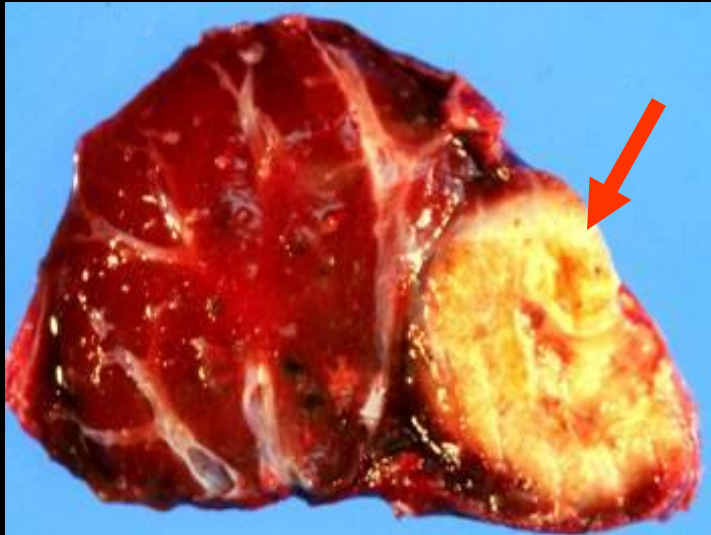
Νεκρωτική αγγειίτιδα με λίγες ή καθόλου ανοσοεναποθέσεις που προσβάλλει τα μικρά αγγεία (τριχοειδή, φλεβίδια, αρτηριόλια). Νεκρωτική αρτηρίτιδα σε μικρές και μέσου μεγέθους αρτηρίες μπορεί να συνυπάρχει. Νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα είναι συχνή και πνευμονική τριχοειδίτιδα παρατηρείται συχνά.

Συστηματική Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα (Wegener's)

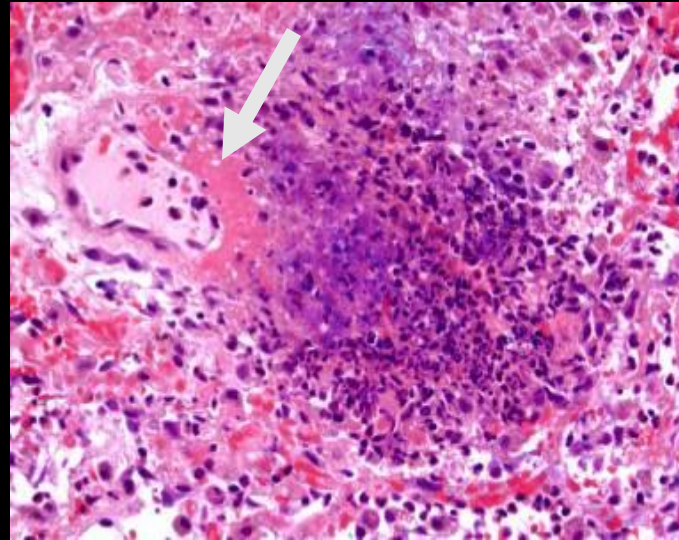
Κοκκιωματώδης φλεγμονή που προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα και νεκρωτική αγγειίτιδα σε μικρά και μεσου μεγέθους αγγεία (τριχοειδή, φλεβίδια, αρτηριόλια) και αρτηρίες. Νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα παρατηρείται συχνά.

Granulomatosis with Polyangiitis-GPA

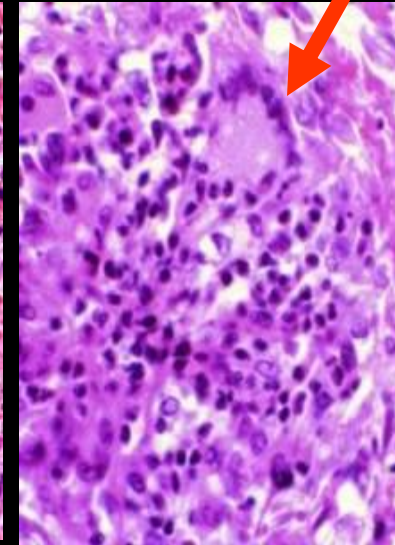
(Wegener's Granulomatosis)



Granulomatous inflammation in a wedge resection of lung tissue



Granulomatous inflammation with necrotizing vasculitis in lung tissue



Granulomatous inflammation with multinucleated giant cell and neutrophils

Granulomatosis with Polyangiitis: *An alternative* name for Wegener's granulomatosis

American College of Rheumatology
American Society of Nephrology
European League Against Rheumatism

Falk RJ et al.
Ann Rheum Dis ;70:704 ,2011
Arthritis Rheum 63: 863–864, 2011
J Am Soc Nephrol 22: 587–588, 2011

Αλλεργική Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα (Σύνδρομο Churg Strauss)

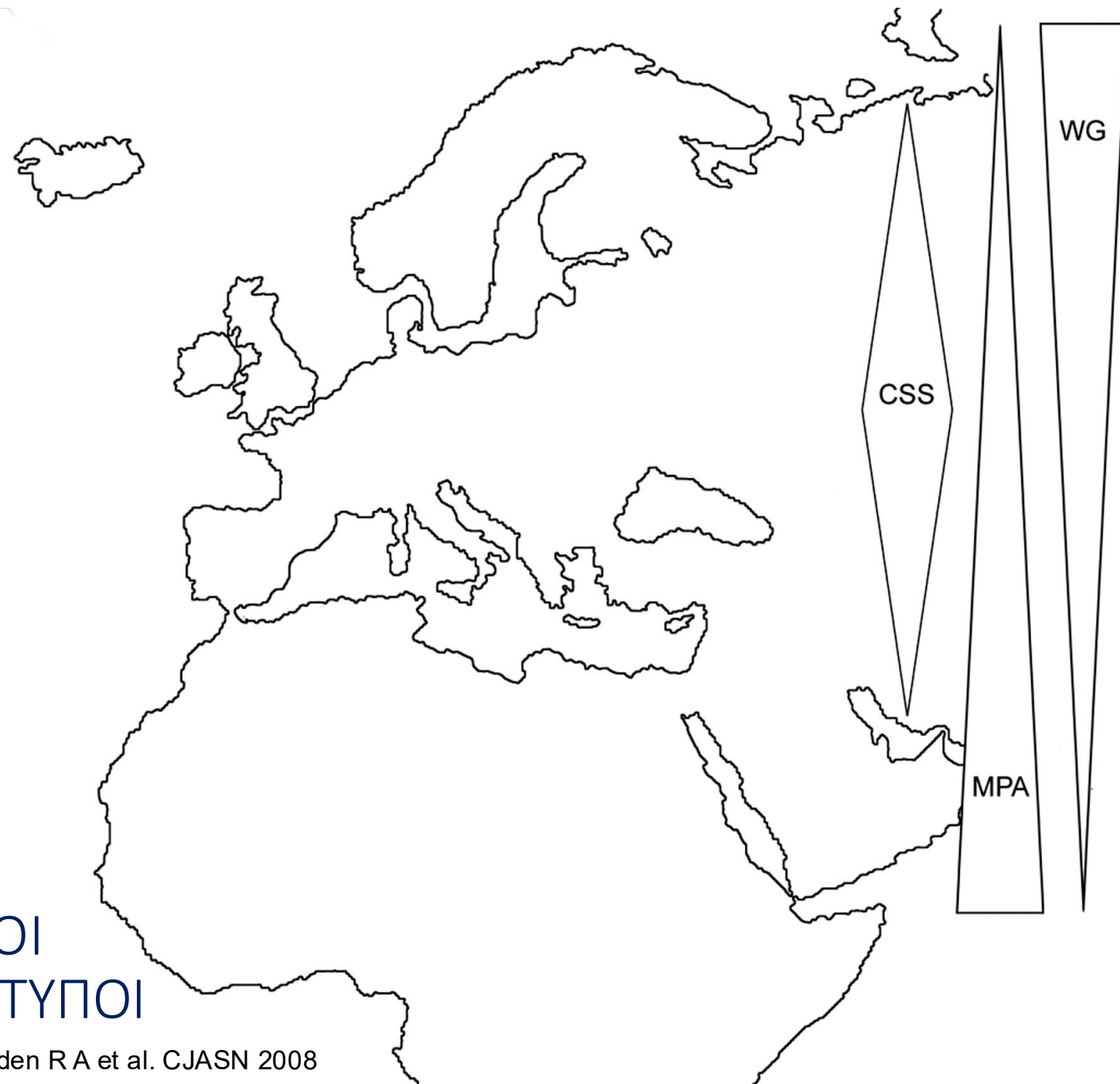
Κοκκιωματώδης φλεγμονή πλούσια σε ηωσινόφιλα που προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα και νεκρωτική αγγειίτιδα που αφορά τα μικρά και μέσου μεγέθους αγγεία και συνδυάζεται με άσθμα και ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος.

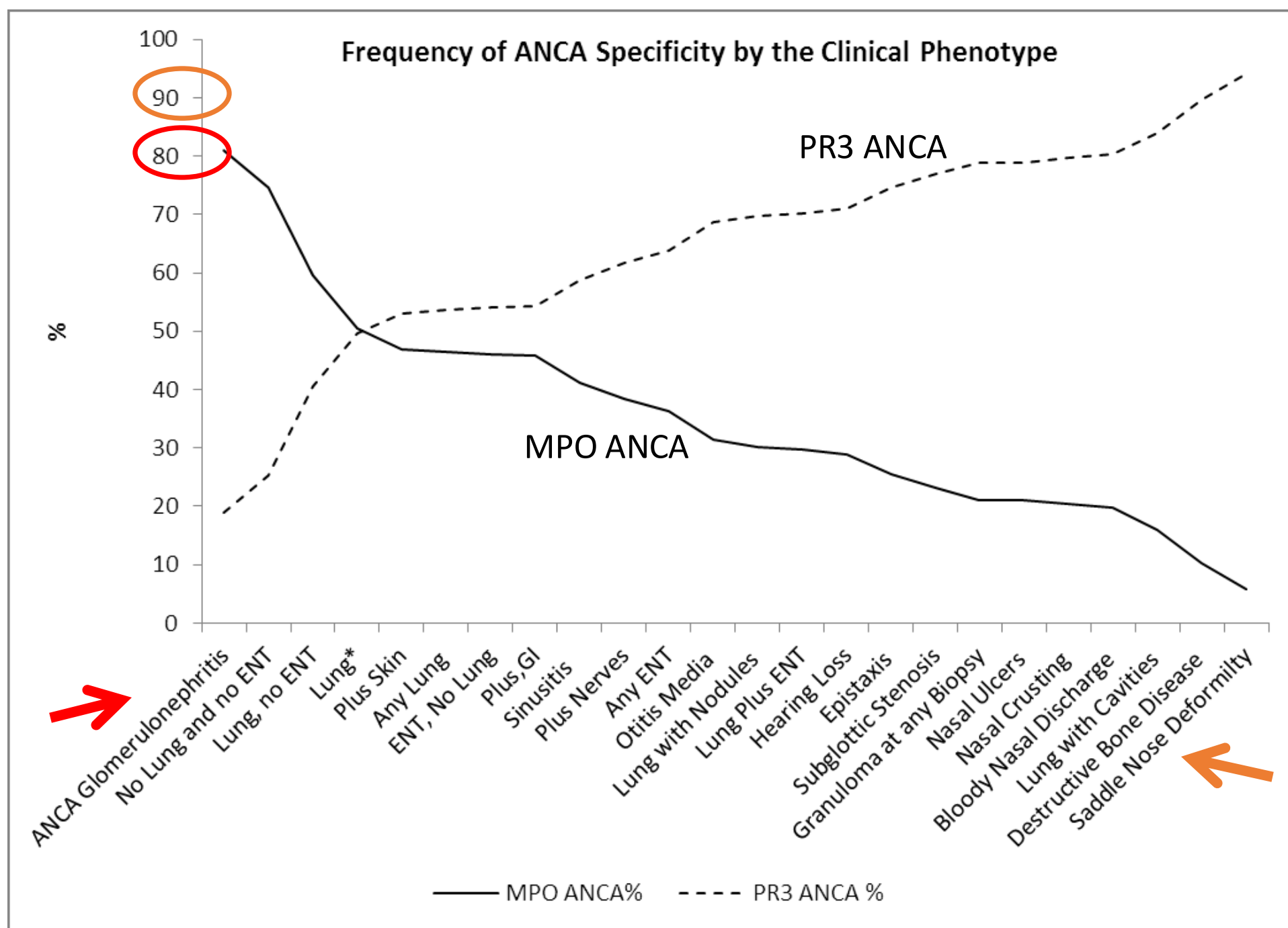
Γ
Ε
Ω
Γ
Ρ
Α
Φ
Ι
Κ
Η

Κ
Α
Τ
Α
Ν
Ο
Μ
Η

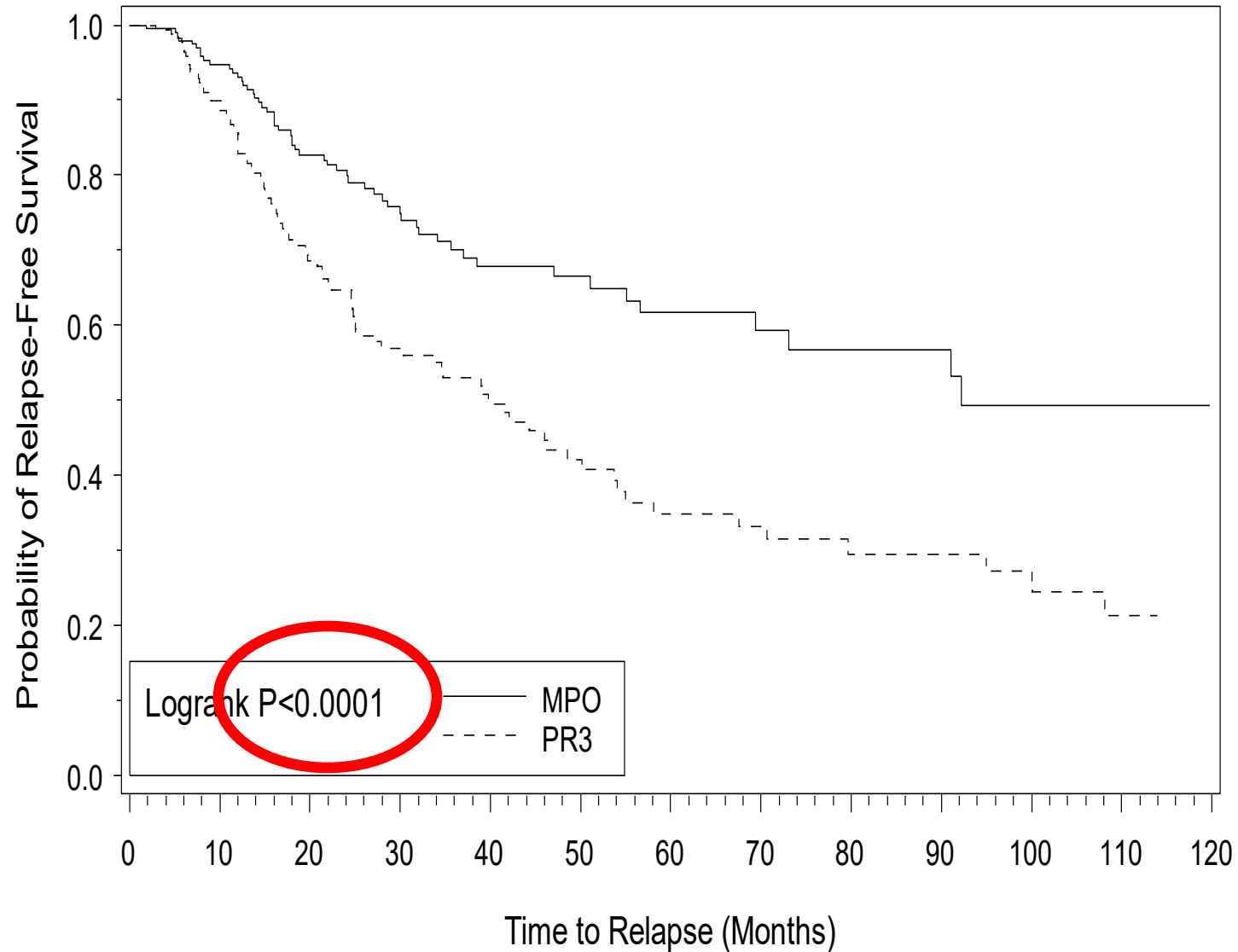
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

de Lind van Wijngaarden R A et al. CJASN 2008





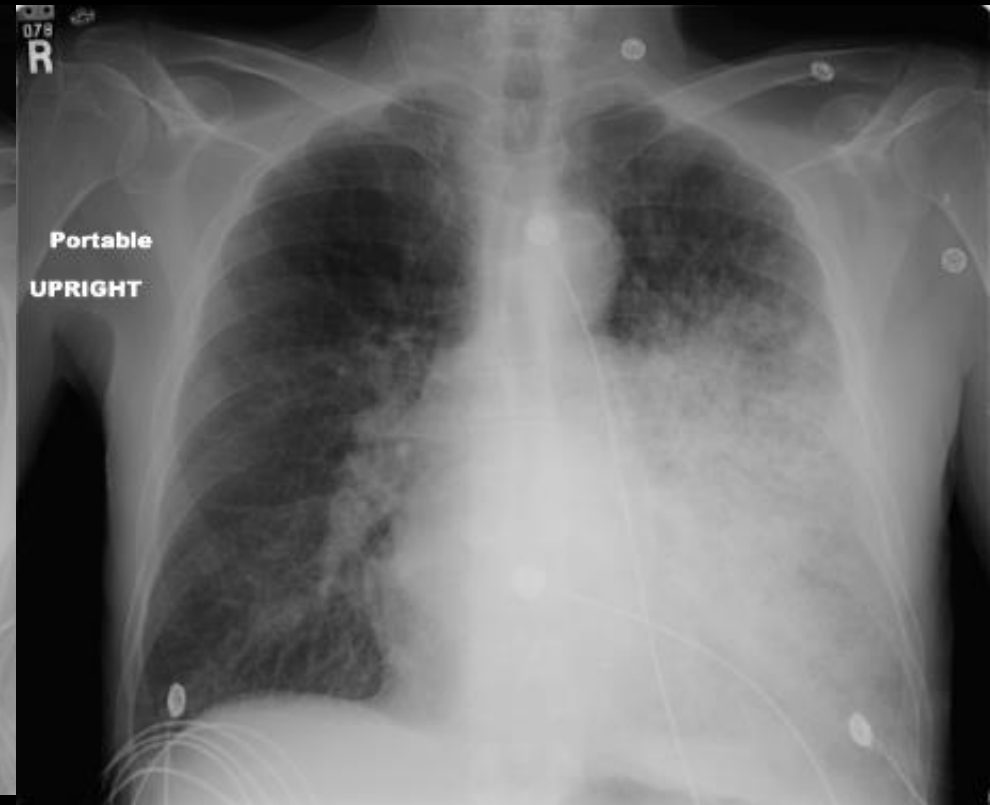
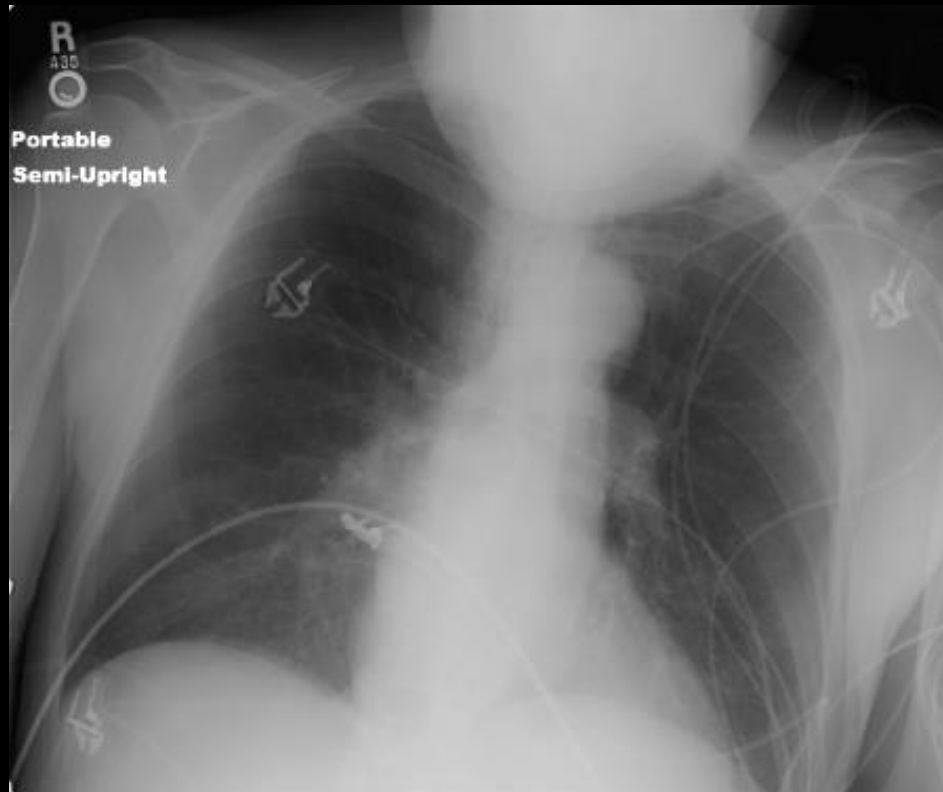
Probability of relapse-free survival by ANCA specificity



Πορφύρα



Πνευμονική αιμορραγία



2 μέρες αργότερα

Επιπεφυκίτιδα



Σκληρίτιδα



Οπισθοβολβικός όγκος με νέκρωση του βλεφάρου



Δακρυοαδενίτιδα



Έλκη
βλενογόνων



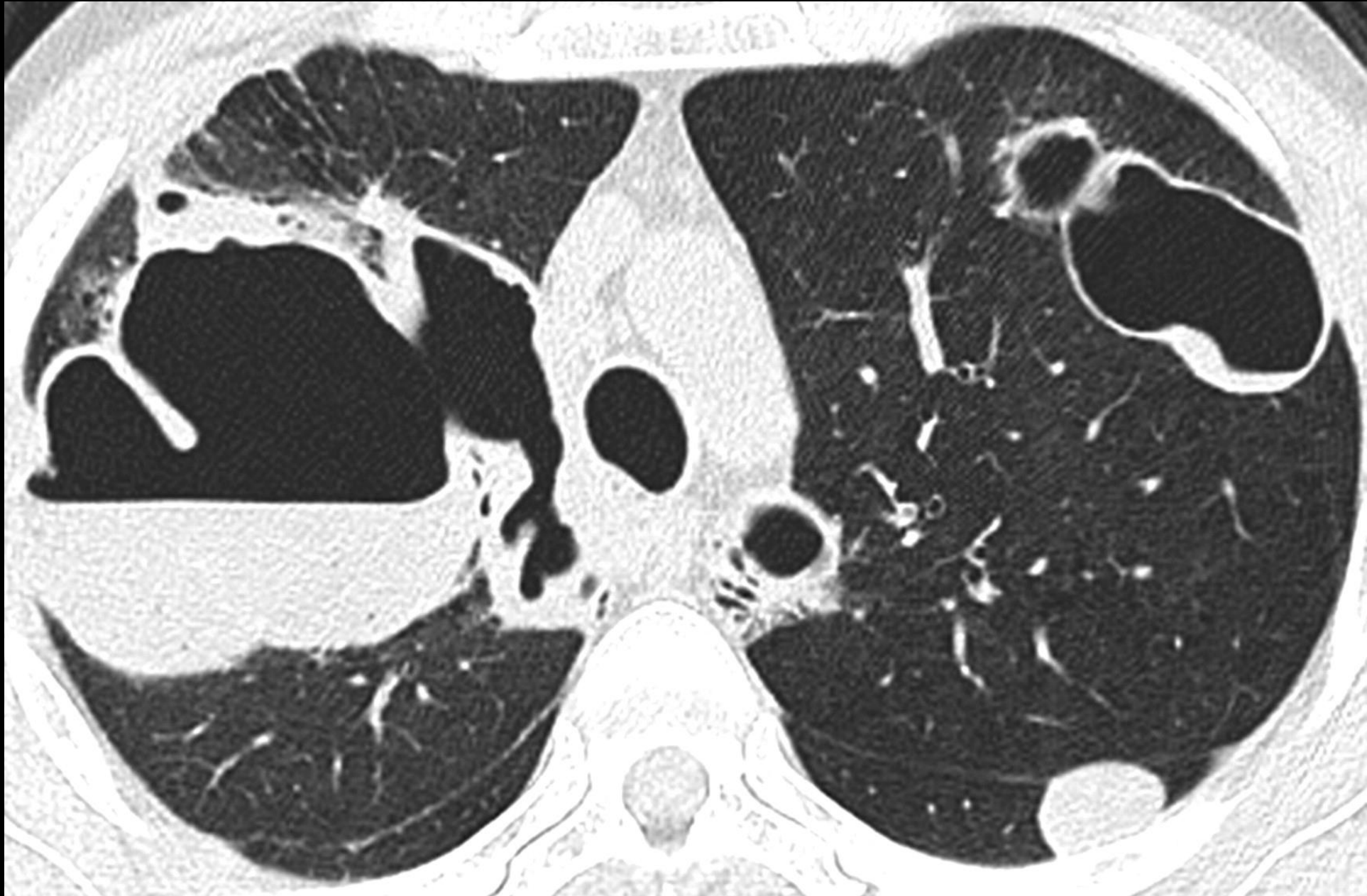
Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα



Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα



Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα



2 χρόνια αργότερα



Διάτρηση
ρινικού
διαφράγματος
ς

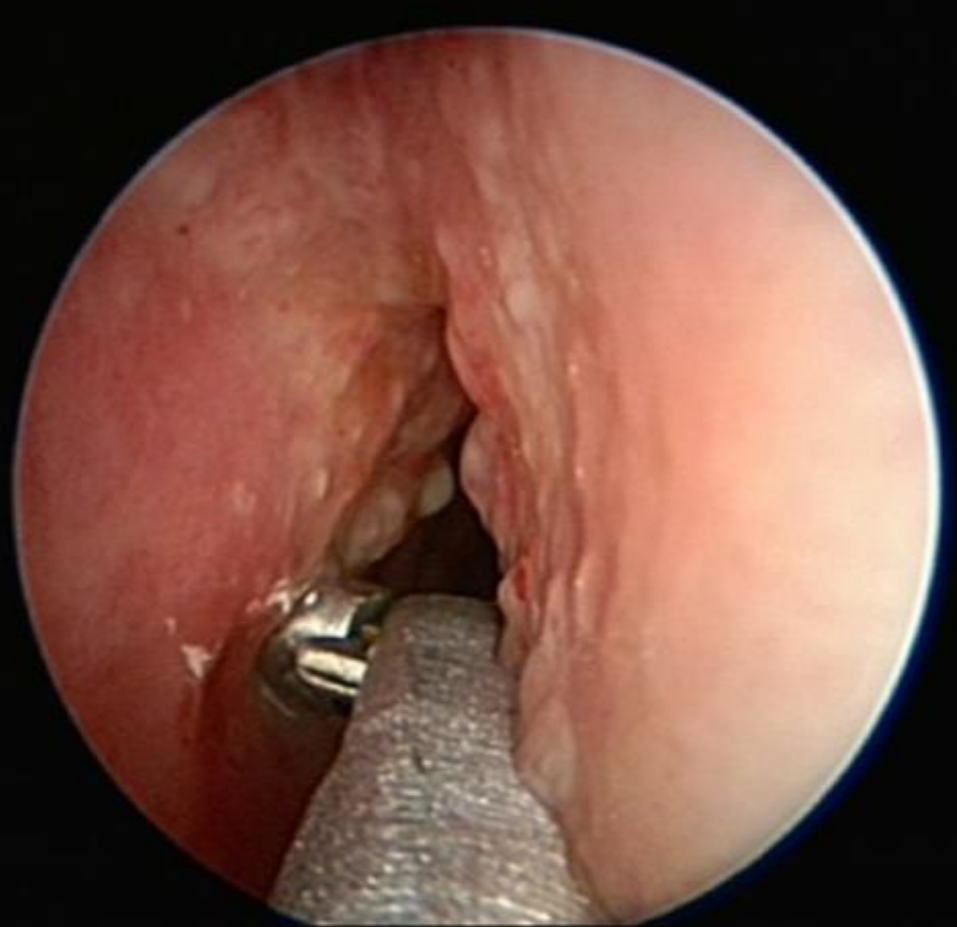




Εφιπιοειδής μύτη



Υπογλωττιδική στένωση



1 βδομάδα αργότερα, μετά από διασωλήνωση,
διαστολές, και ανοσοκατασταλτική θεραπεία



Kidney involvement in ANCA-associated vasculitis

- 77-85% within 2 years of diagnosis

Ορισμός

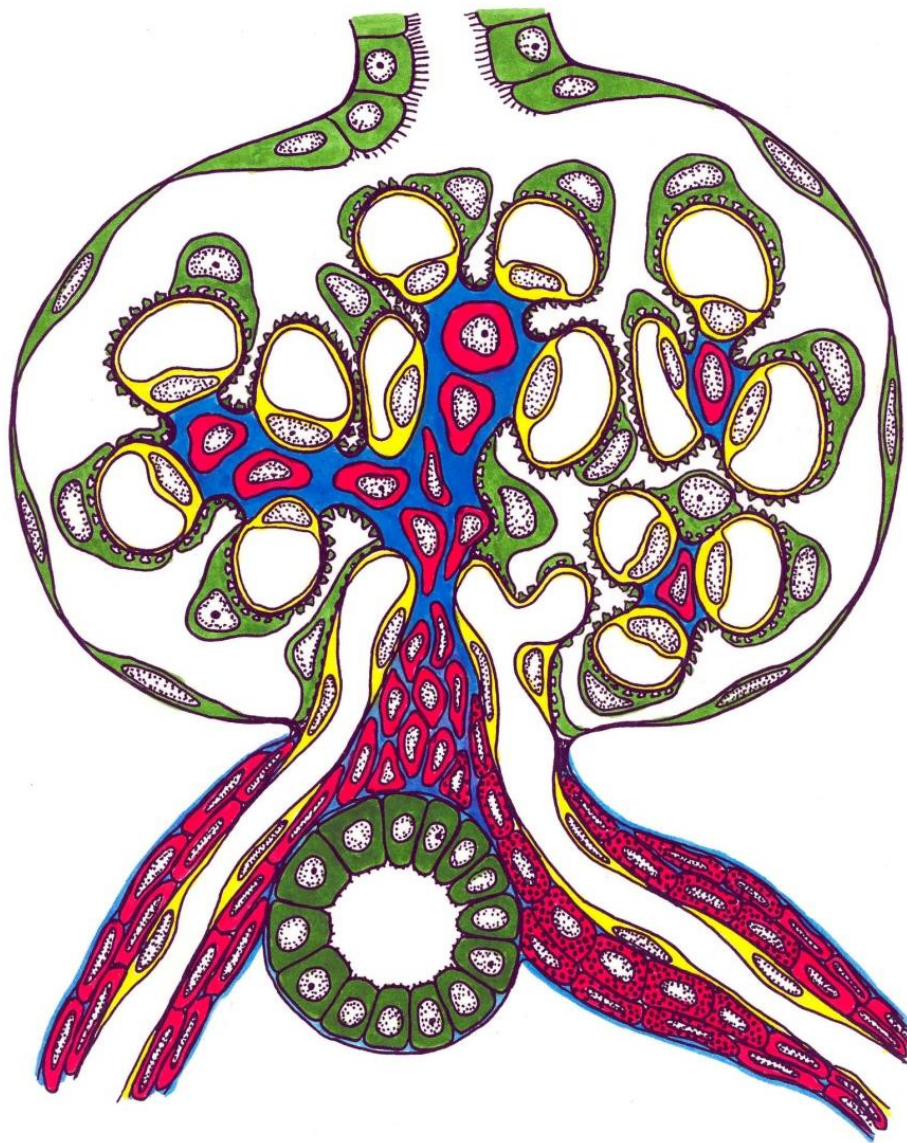
Ταχέως

Εξελισσόμενες

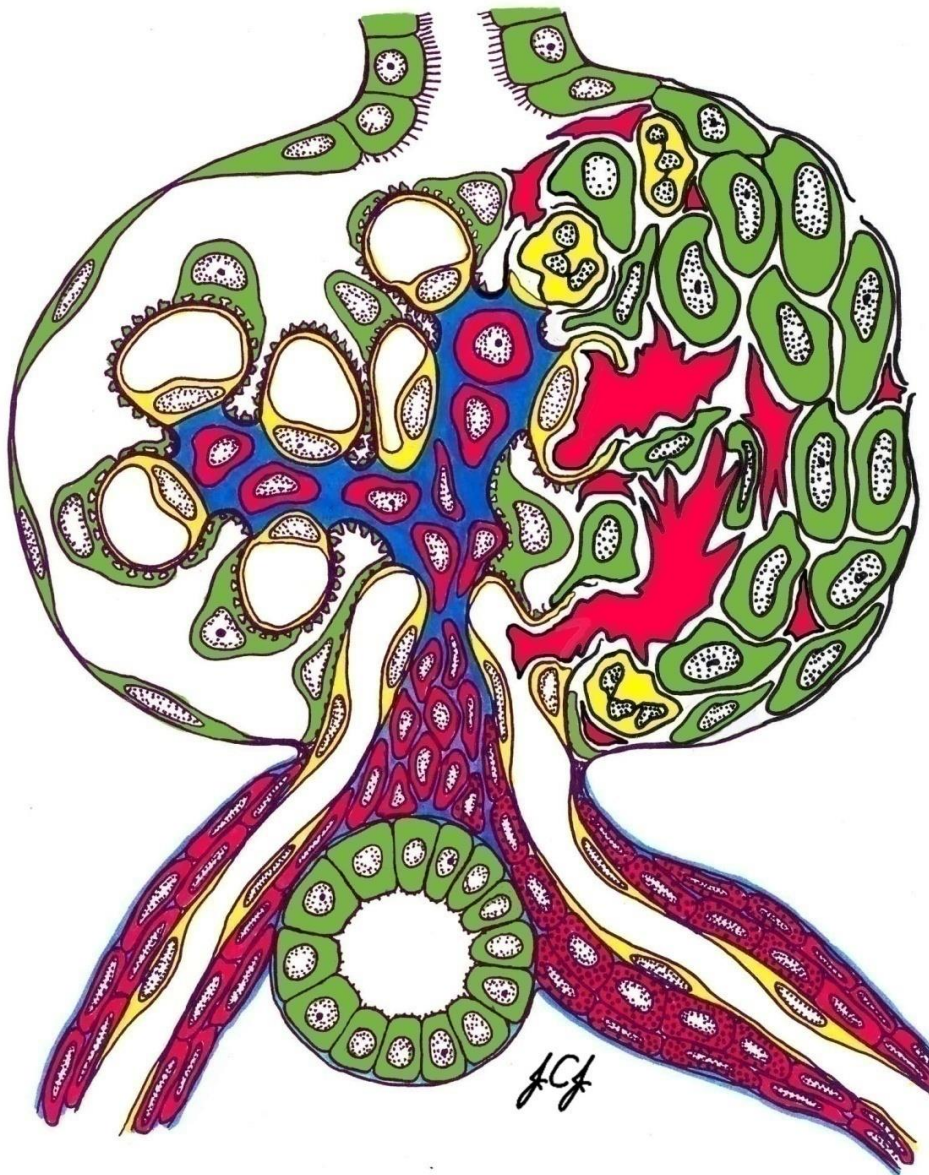
Σπειραματο

Νεφρίτιδες





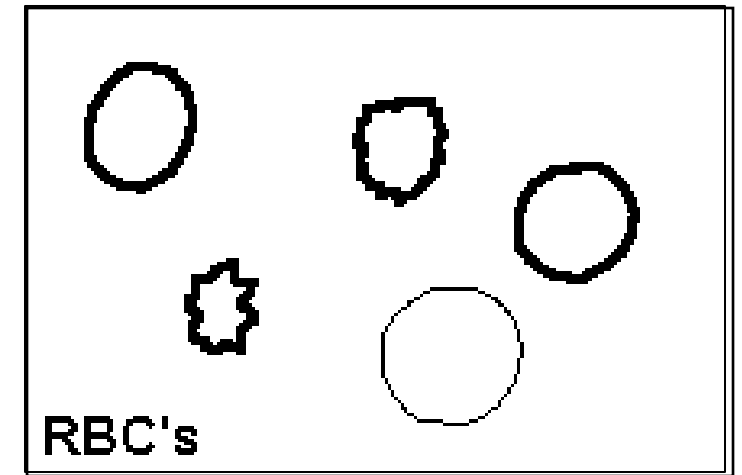
Normal glomeruli



Crescent

Renal manifestations

- Asymptomatic glomerular hematuria
- Glomerular hematuria and rise in serum creatinine with a variable degree of proteinuria
- Rapidly progressive glomerulonephritis

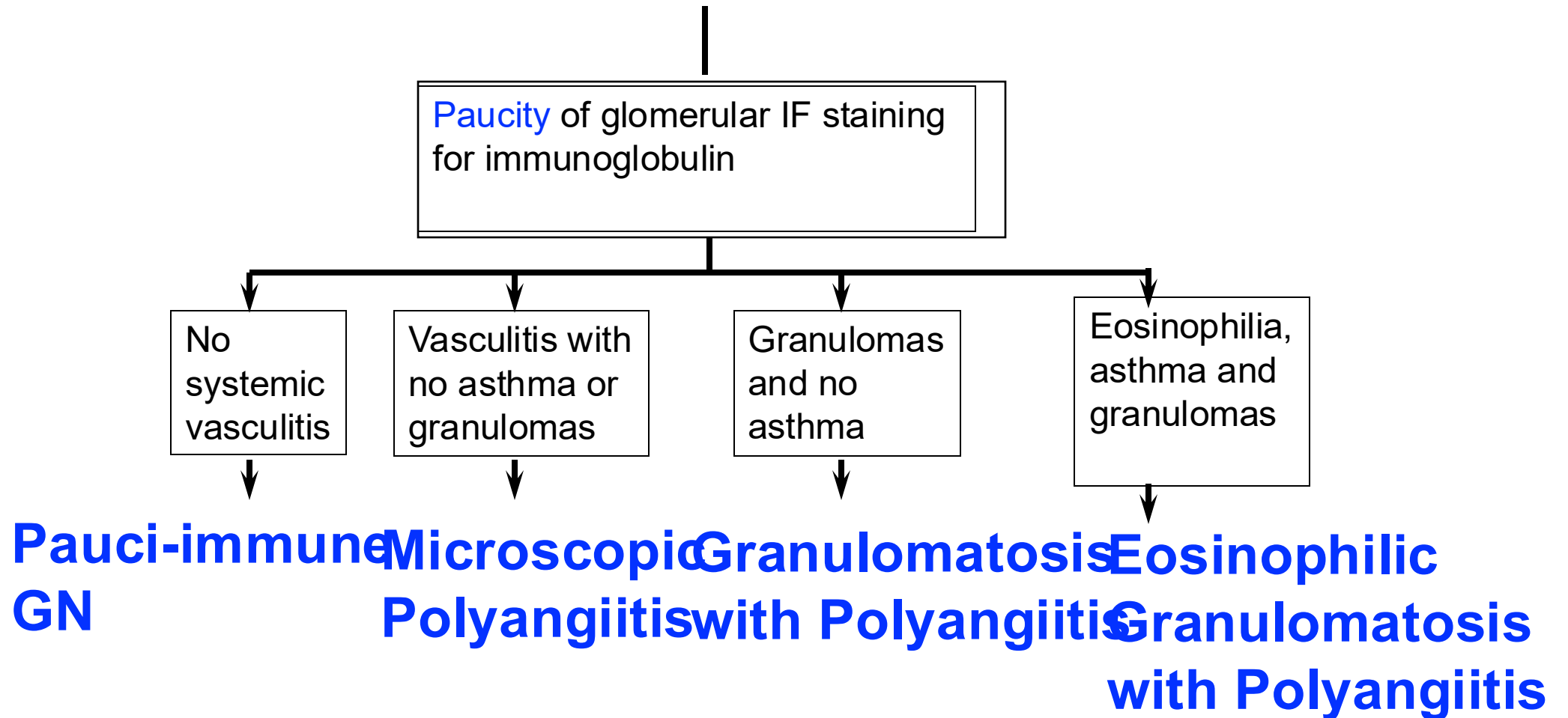


	Serum Creatinine (mg/dl)
Crescentic ANCA-GN	6.5±4 (0.8-22.1)

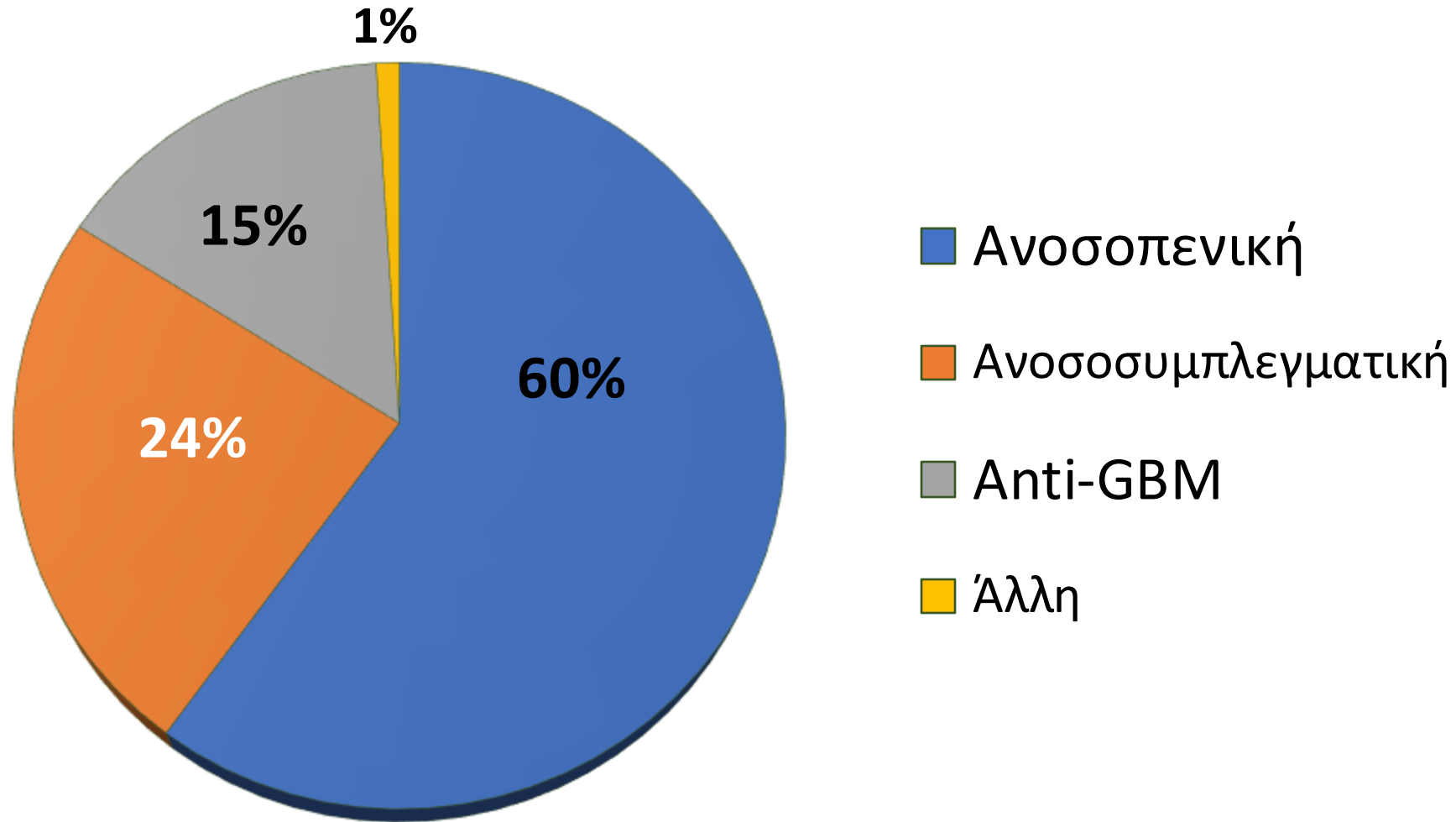
- Progressive loss of renal function within days or weeks
- >50% crescents

ANCA-GLOMERULONEPHRITIS

(usually with necrosis and crescents)



Επίπτωση τύπων Μηνοειδικής Σπειραματονεφρίτιδας, N=632



Συχνότητα μηνοειδών σχηματισμών ανά ιστοπαθολογική κατηγορία

	Patients with any crescents	Patients with >50% crescents	Average % of crescents
Anti-GBM Glomerulonephritis N=105	97.1 %	84.8%	77%
Pauci-immune Glomerulonephritis N=181	89.5%	50.3%	49%
Immune-complex Glomerulonephritis (SLE), N=784	56.5%	12.9%	31%

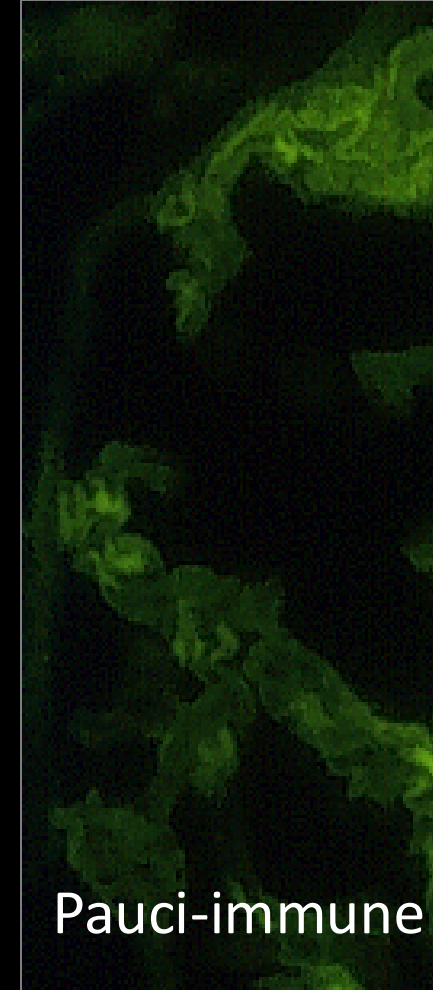
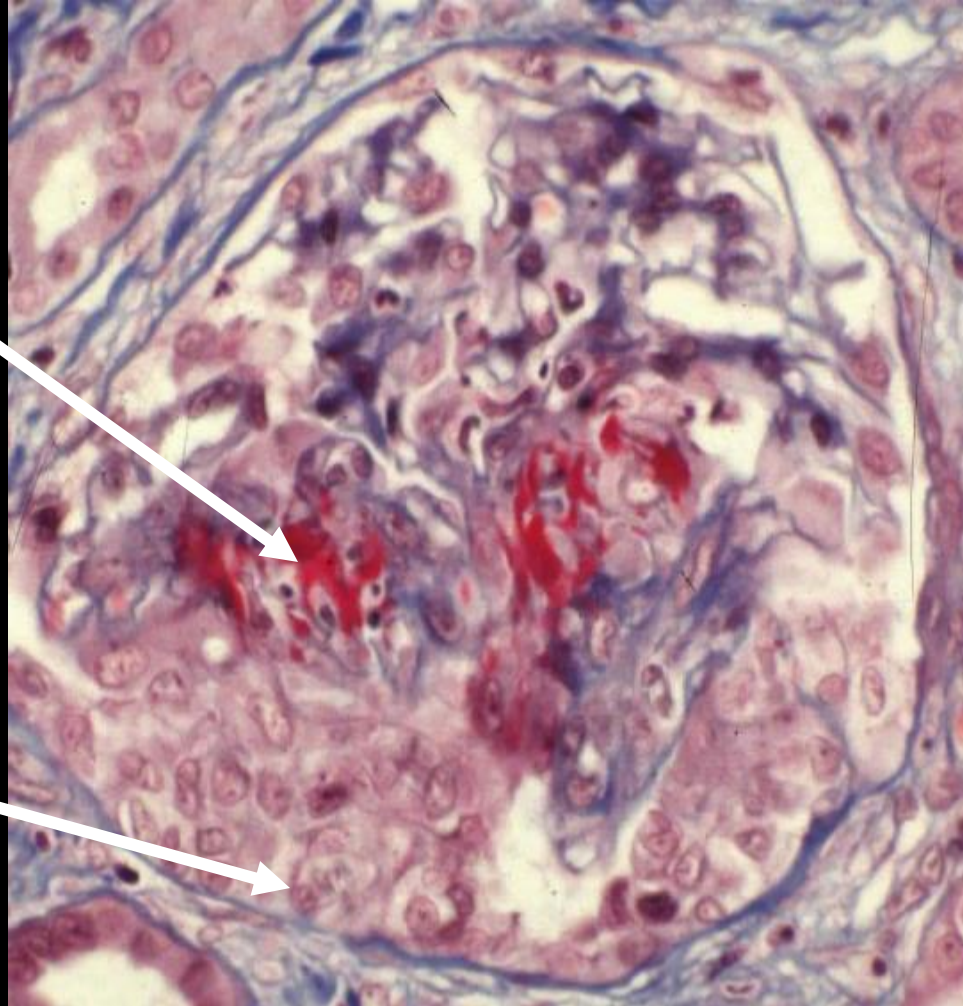
Κλινικά χαρακτηριστικά της μηνοειδικής ΣΝ

	Age (years)	Serum creatinine mg/dl	24hour proteinuria g/24h
Anti-GBM Glomerulonephritis	52±21 (14-84) N=92	9.7±7.2 (0.8-50) N=86	1.67±3.35 N=68
Pauci-immune Glomerulonephritis	56±20 (2-92) N= 377	6.55±4 (0.8-22.1) N=338	1.94±2.95 N=331
Immune-complex Glomerulonephritis	33±17 (4-77) N=154	4.9±3.8 (0.8-21.2) N=145	4.39±4.77 (0.3-22.1) N=136

Ανοσοπενική Σπειραματονεφρίτιδα

Necrosis

Crescent



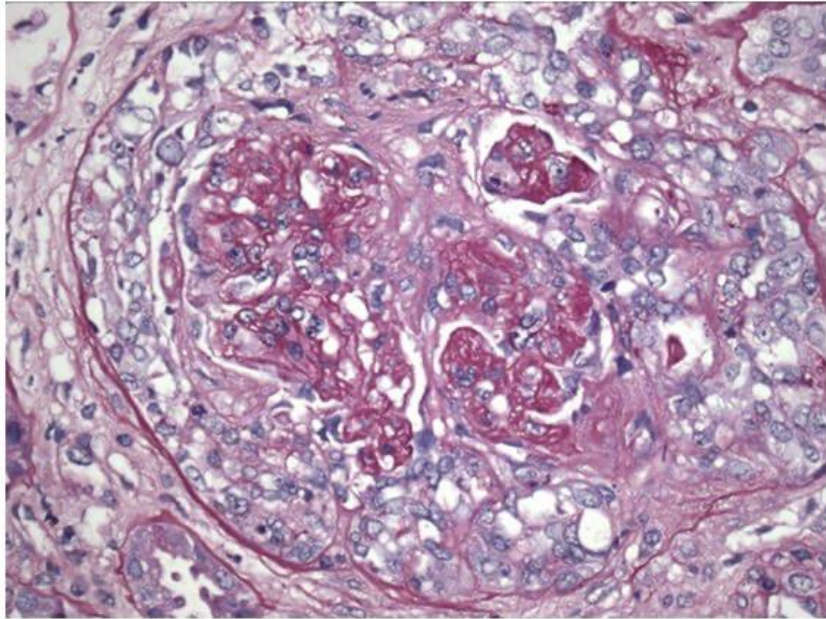
Pauci-immune

>85% ασθενών (+) ANCA

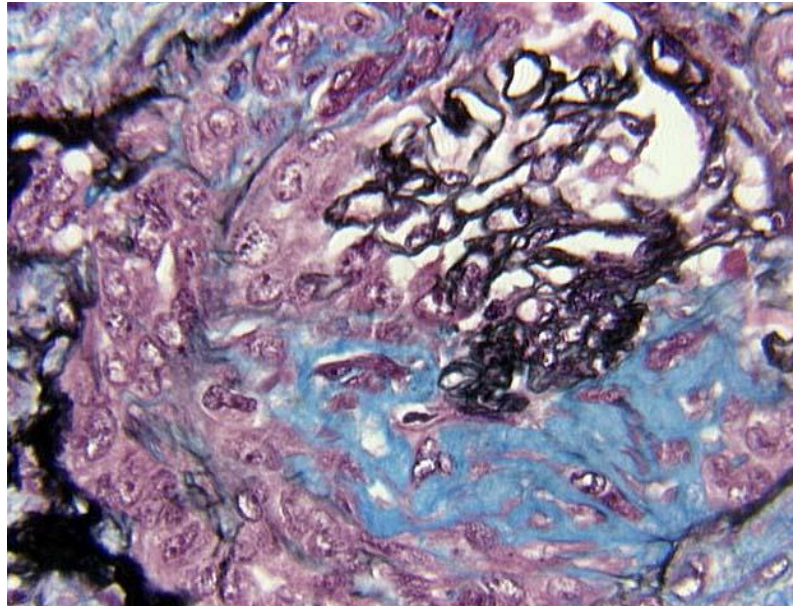
JC.Jennette

Aging crescent

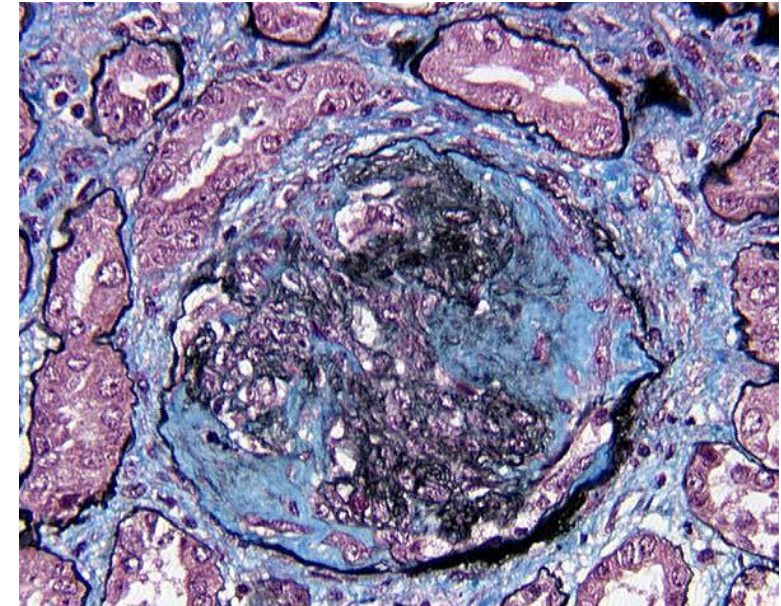
Cellular



Fibro-cellular



Fibrous



Time

Hoffman GS et al. Ann Intern Med. 1992.

ANCA disease 2-year mortality rate in
untreated patients: 90%

Άμεση & επιθετική
ανοσοκατασταλτική θεραπεία

1^η διάγνωση - Επαγωγή ύφεσης

- IV Methyl-Prednisolone
(500-1000)mg x 3 μέρες
- IV Cyclophosphamide
(0.5 -1) g/m² x 3-6 months

- Prednisone taper P.O 1
(0.5-1)mg/Kg x 4 βδομάδες,
σταδιακή, εξατομικευμένη μείωση
ως την πλήρη διακοπή τη 16^η – 20^η
βδομάδα

Ελαχιστοποίηση τοξικότητας Κυκλοφωσφαμίδης

Προσαρμογή δόσης

Ηλικία

- <60, 15 mg/kg/pulse
- 60-70, 12.5 mg/kg/pulse
- >70, 10 mg/kg/pulse

Νεφρική λειτουργία

- GFR<30 ml/min, 0.5g/m²

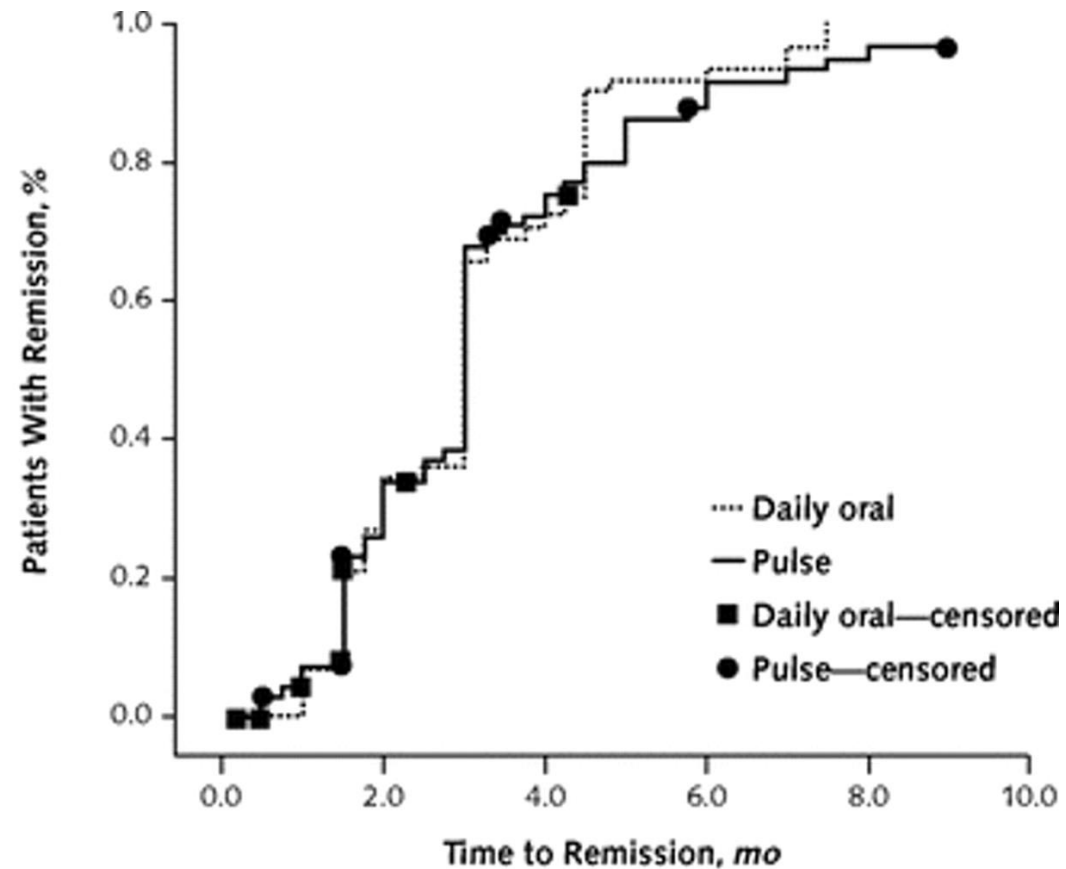
Σωματότυπος

• Ενδοφλέβιο σχήμα

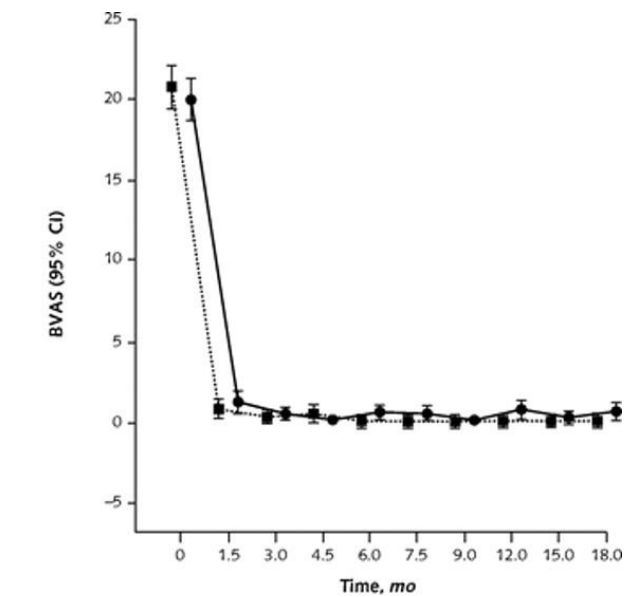
- Συχνή παρακολούθηση
- WBC>3000-4000 ml/min
- MESNA
- Ενυδάτωση
- Co-trimoxazole

Pulse versus daily oral CYC for induction of remission in ANCA vasculitis

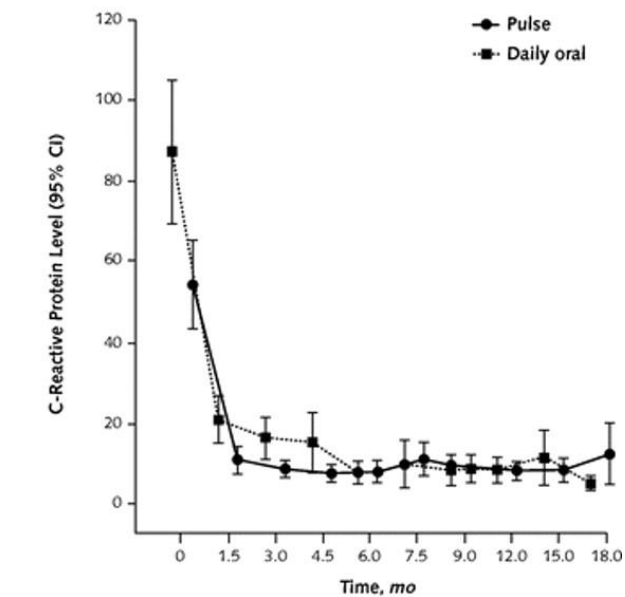
Randomized, controlled trial
42 centers in Europe
149 patients, new diagnosis
NOT life-threatening disease
Plus prednisolone



Daily oral	73	43	18	4	0
Pulse	76	46	15	4	2



Daily oral	71	63	63	60	56	55	52	58	54	50
Pulse	73	63	66	58	67	58	61	62	59	54

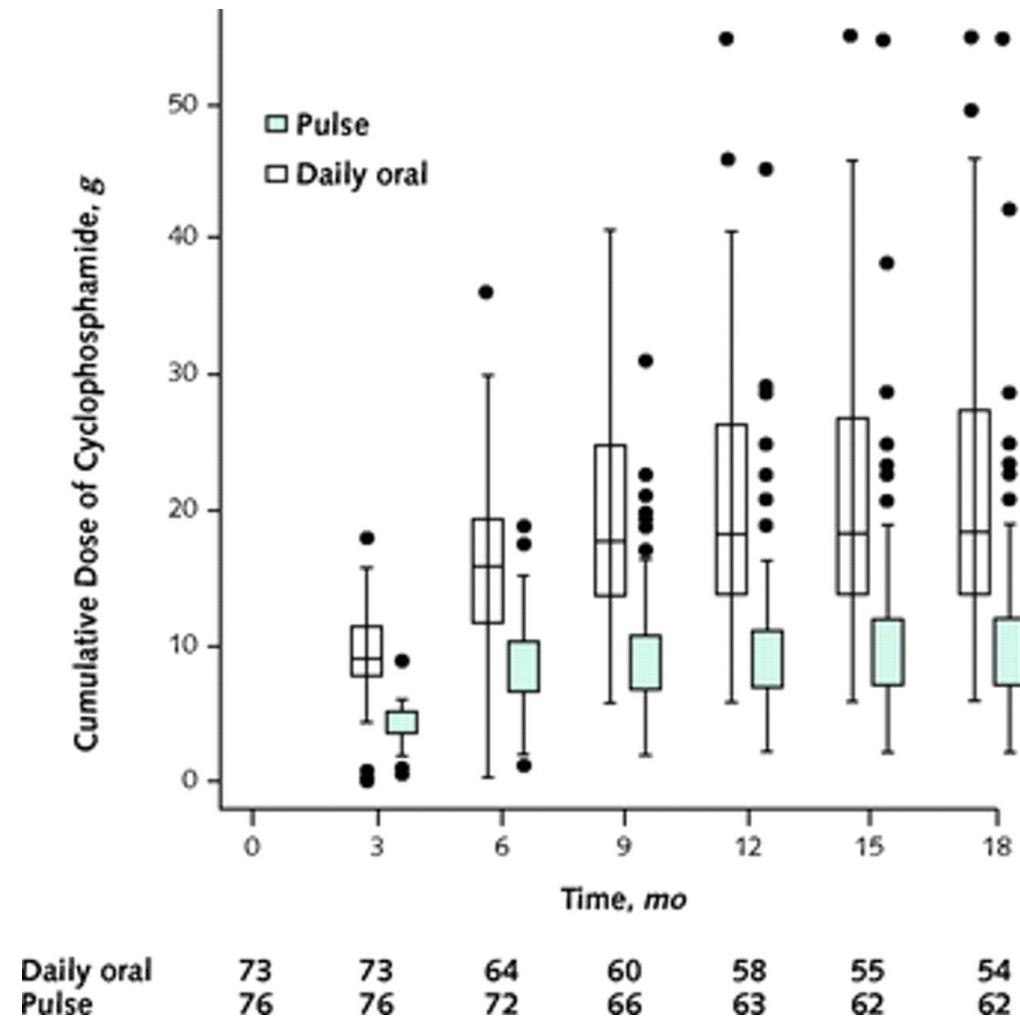


Daily oral	71	63	63	60	56	55	52	58	54	50
Pulse	73	63	66	58	67	58	61	62	59	54

Η ενεργότητα της νόσου αναχαιτίζεται με την **ίδια ταχύτητα** και στον **ίδιο χρόνο** με το ενδοφλέβιο σχήμα κυκλοφωσφαμίδης

de Groot K et al. Ann Intern Med 2009

Ενδοφλέβιο σχήμα κυκλοφωσφαμίδης: Σημαντική μείωση στη συνολική αθροιστική δόση



Αίτια θνητότητας στο 1^ο έτος

Cause of death	
All causes	56 (10.7%)
Infection	28 (50%)
Active vasculitis	8 (14%)
Cardio/cerebrovascular disease	7 (13%)
GI bleed/duodenal ulcer	3 (5%)
PE or complication of anticoagulation	3 (5%)
Malignancy	1 (2%)
Pulmonary fibrosis	2 (4%)
Other	4 (7%)

Little MA et al for the (EUVAS) Group. Ann Rheum Dis. 2010 Jun

Προσθήκη πλασμαφαίρεσης

- Πνευμονική αιμορραγία
- Ταχέως Εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα
- Συνυπάρχουσα anti-GBM

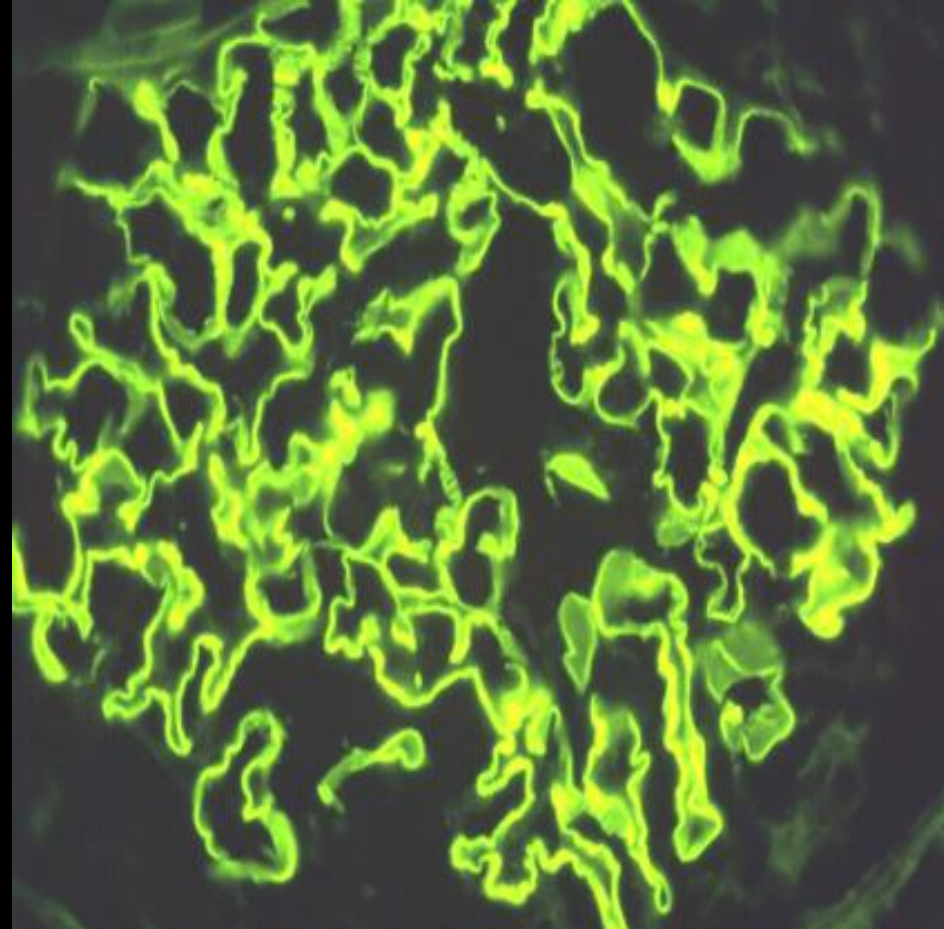
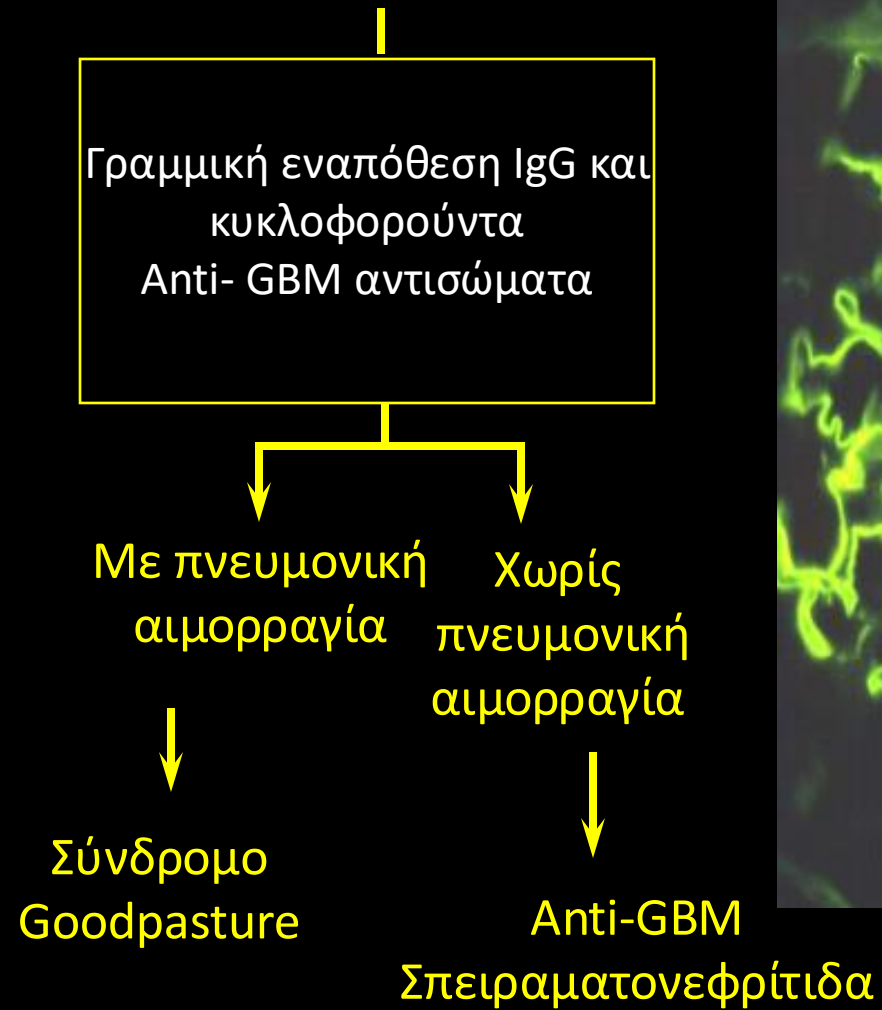
Predictors of Relapse

<i>Predictor</i>	N=258 Hazard Ratio (95% CI)	<i>p value</i>
Anti-PR3 vs anti-MPO	1.88 (1.11-3.14)	0.022
Lung involvement	1.71(1.04-2.81)	0.034
Upper respiratory disease	1.73 (1.04-2.88)	0.03

Anti-GBM disease

Circulating antibodies against the GBM
Binding to the NC1 domain of type IV collagen $\alpha 3$
chain of the C terminal

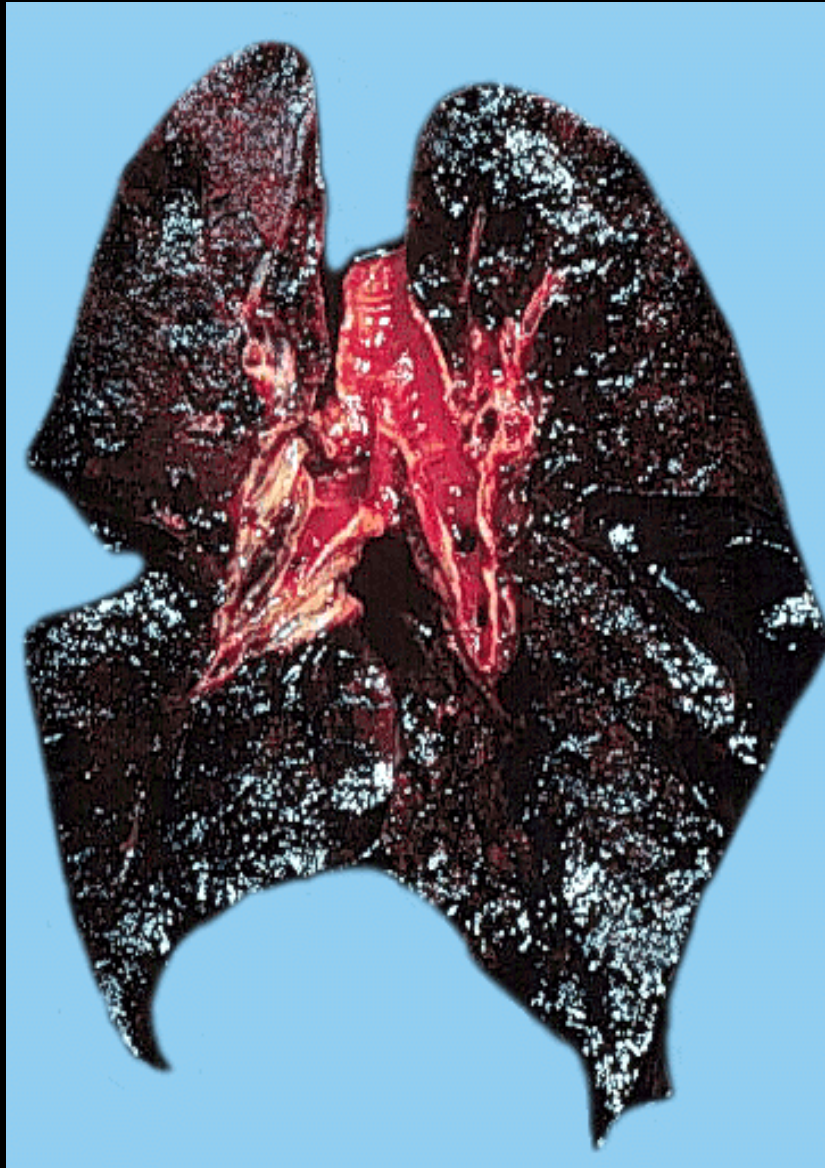
Anti-GBM Σπειραματονεφρίτιδα



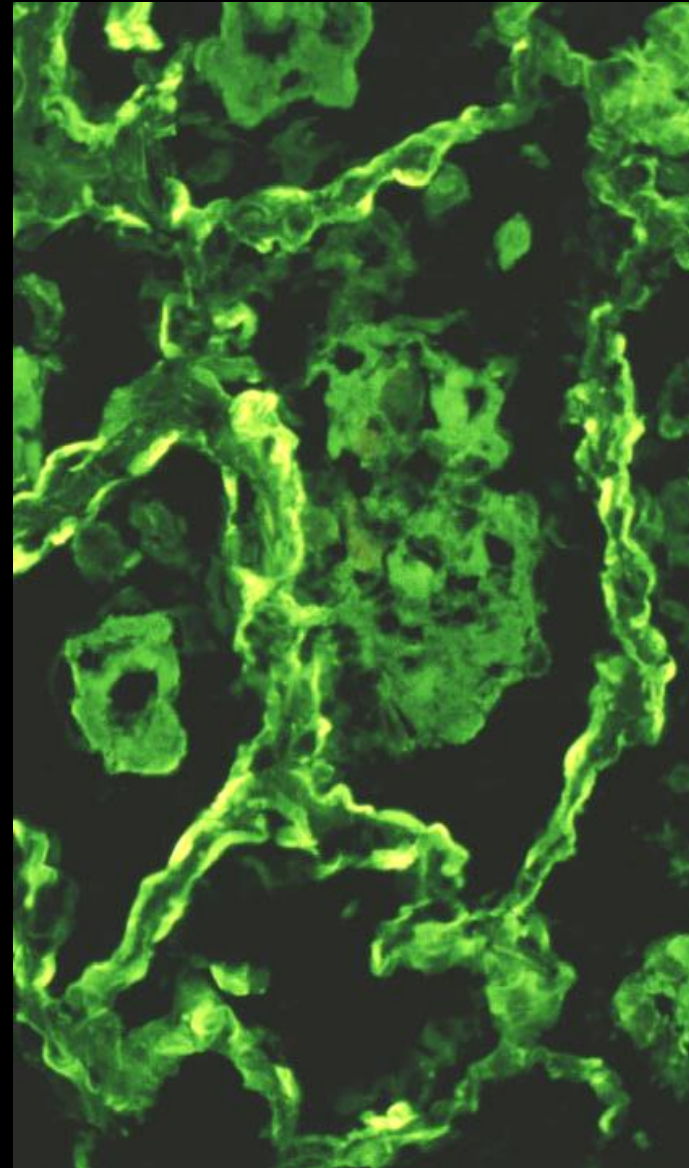
Anti-GBM νόσος - Κλινικός φαινότυπος

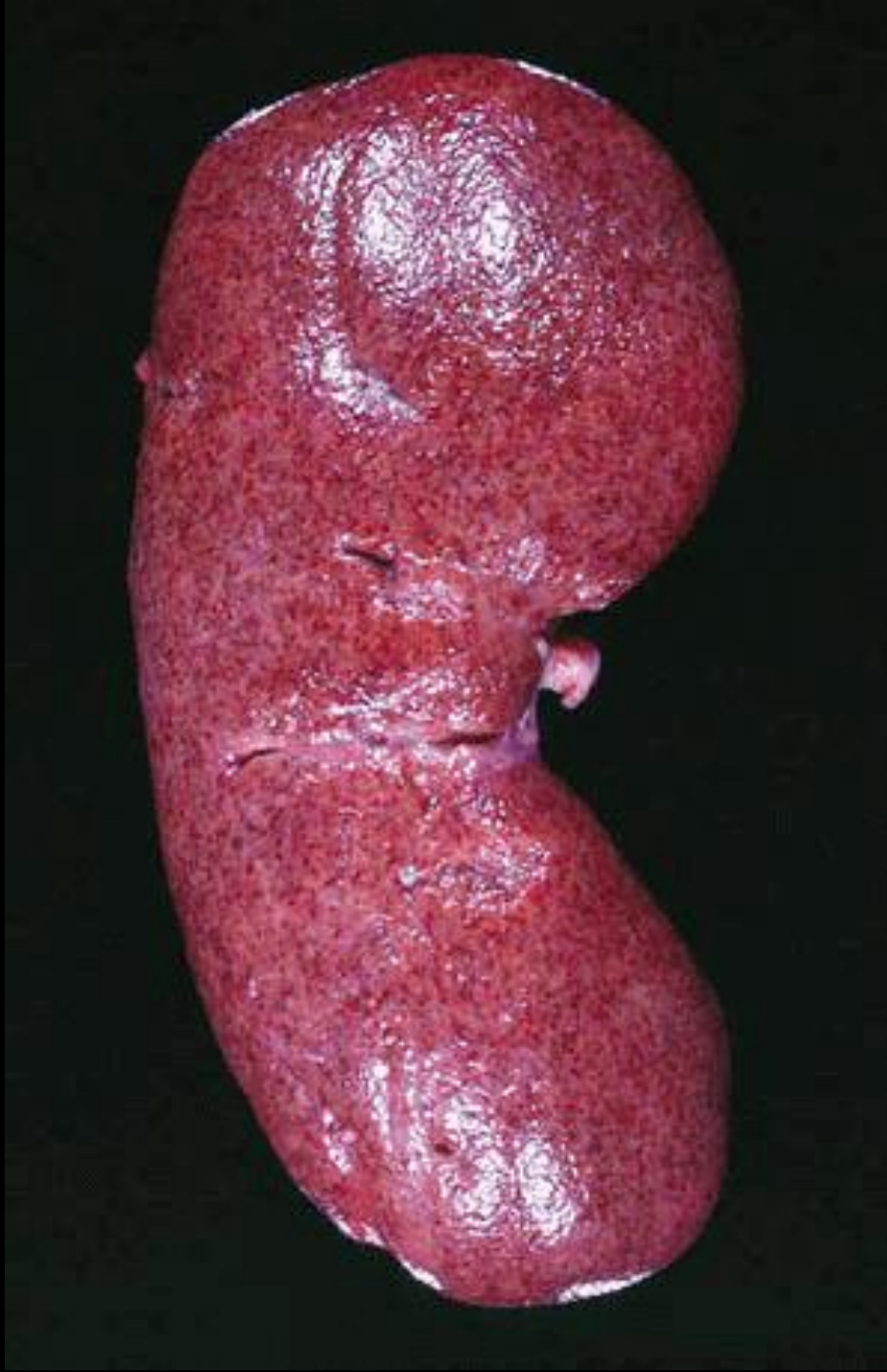
- Σύνδρομο Goodpasture: 1-2 περιπτώσεις/εκατομμύριο/έτος
- Μεμονωμένη anti-GBM Σπειραματονεφρίτιδα (η πιο συχνή)
- Μεμονωμένη anti-GBM πνευμονική νόσος
- 40-60% των ασθενών εκδηλώνουν πνευμονική αιμορραγία

Anti-GBM πνευμονική νόσος



IFF anti-IgG

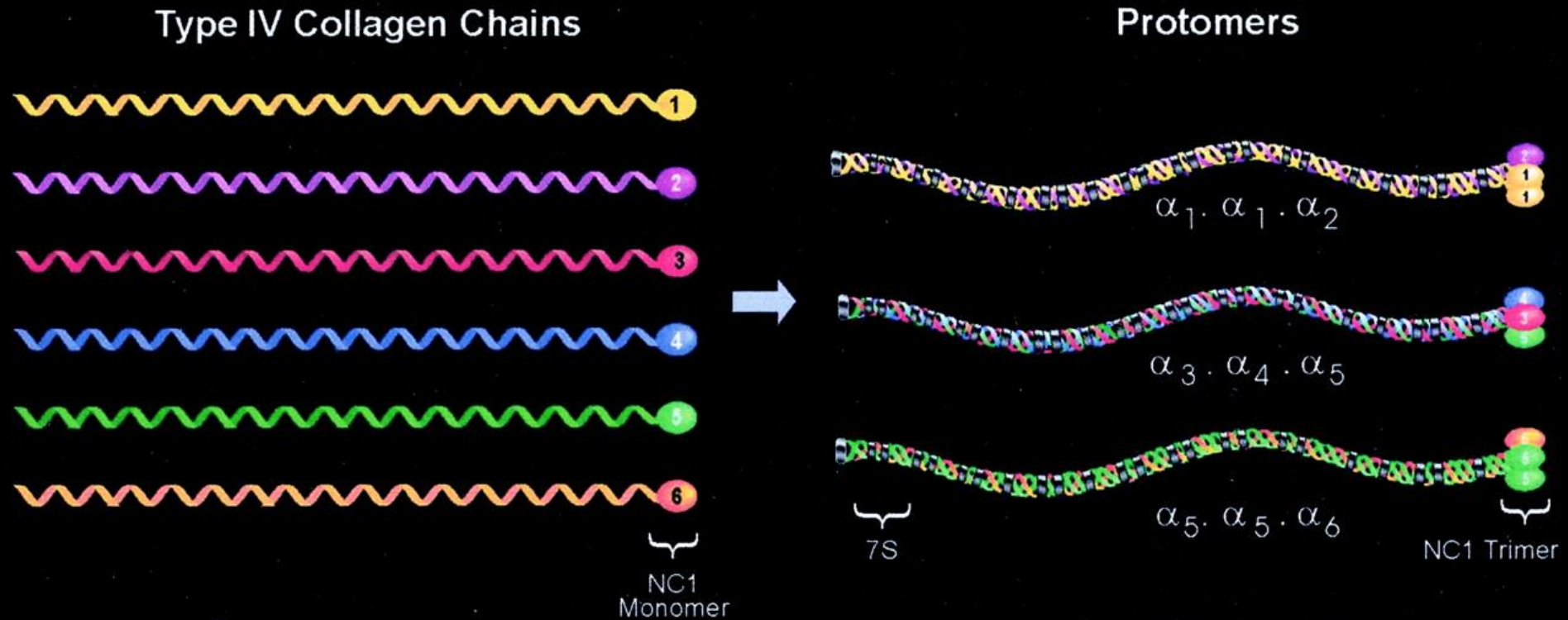




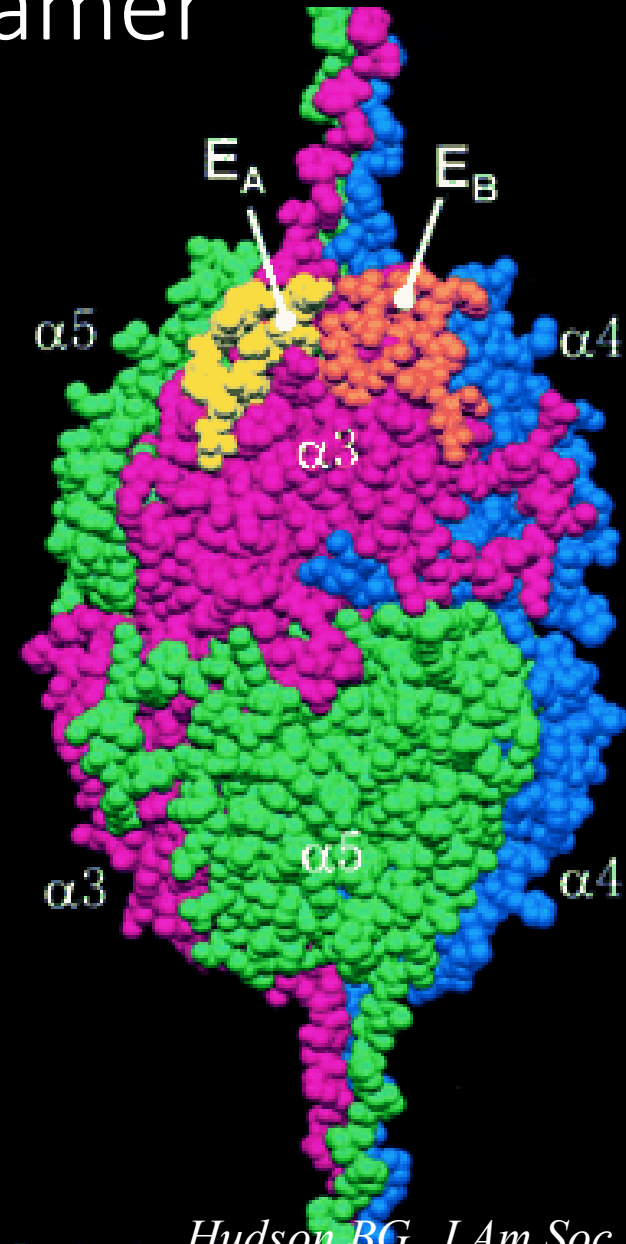
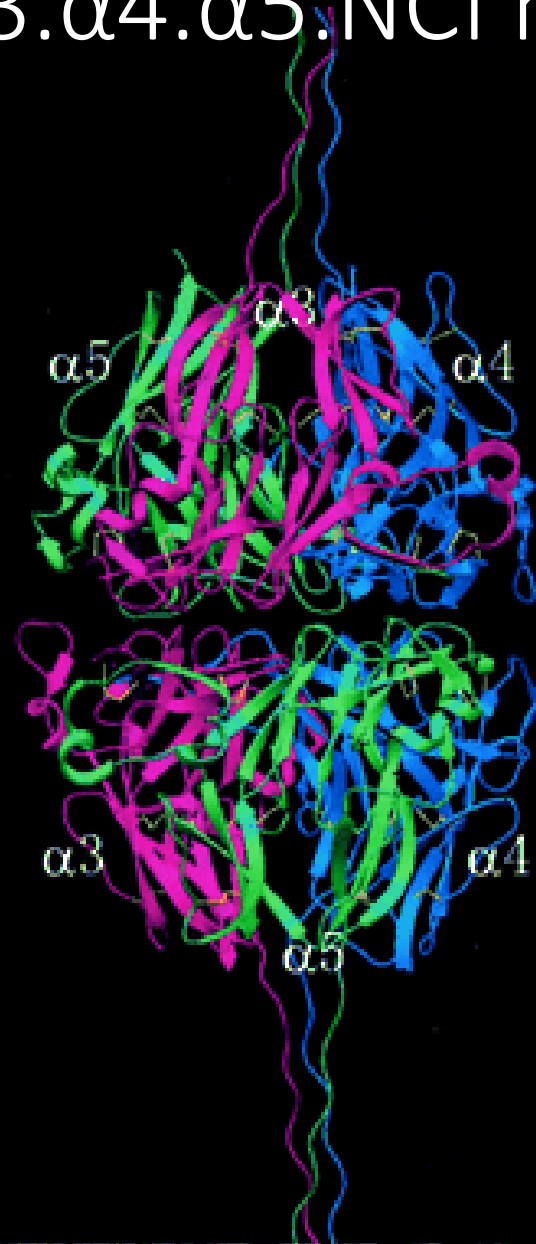
Kidney from a patient
with Goodpasture
syndrome who died of
massive pulmonary
hemorrhage and was
found to have
crescentic anti GBM
GN

Jennette JC. 2007

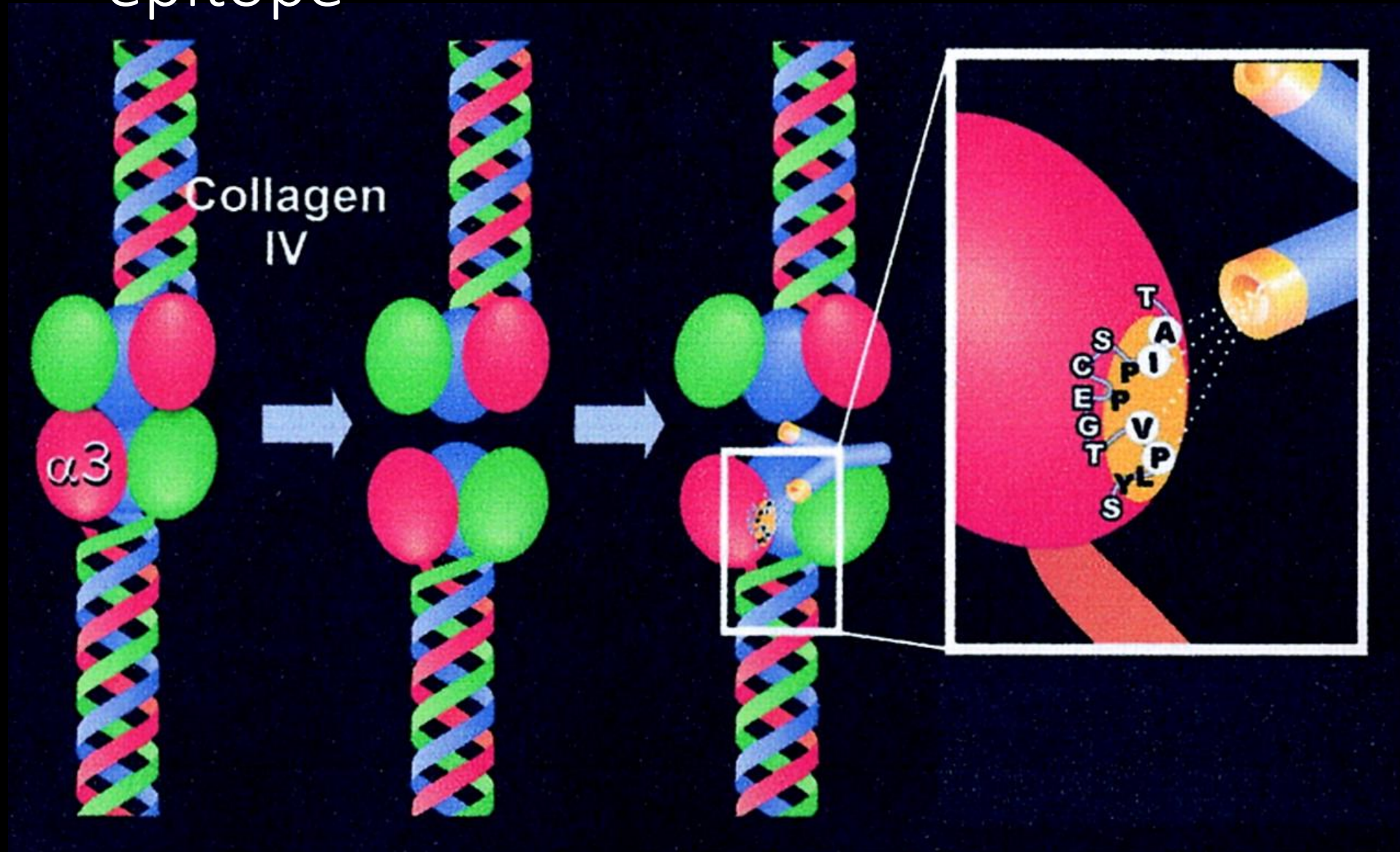
Triple helical organization of the type IV collagen family

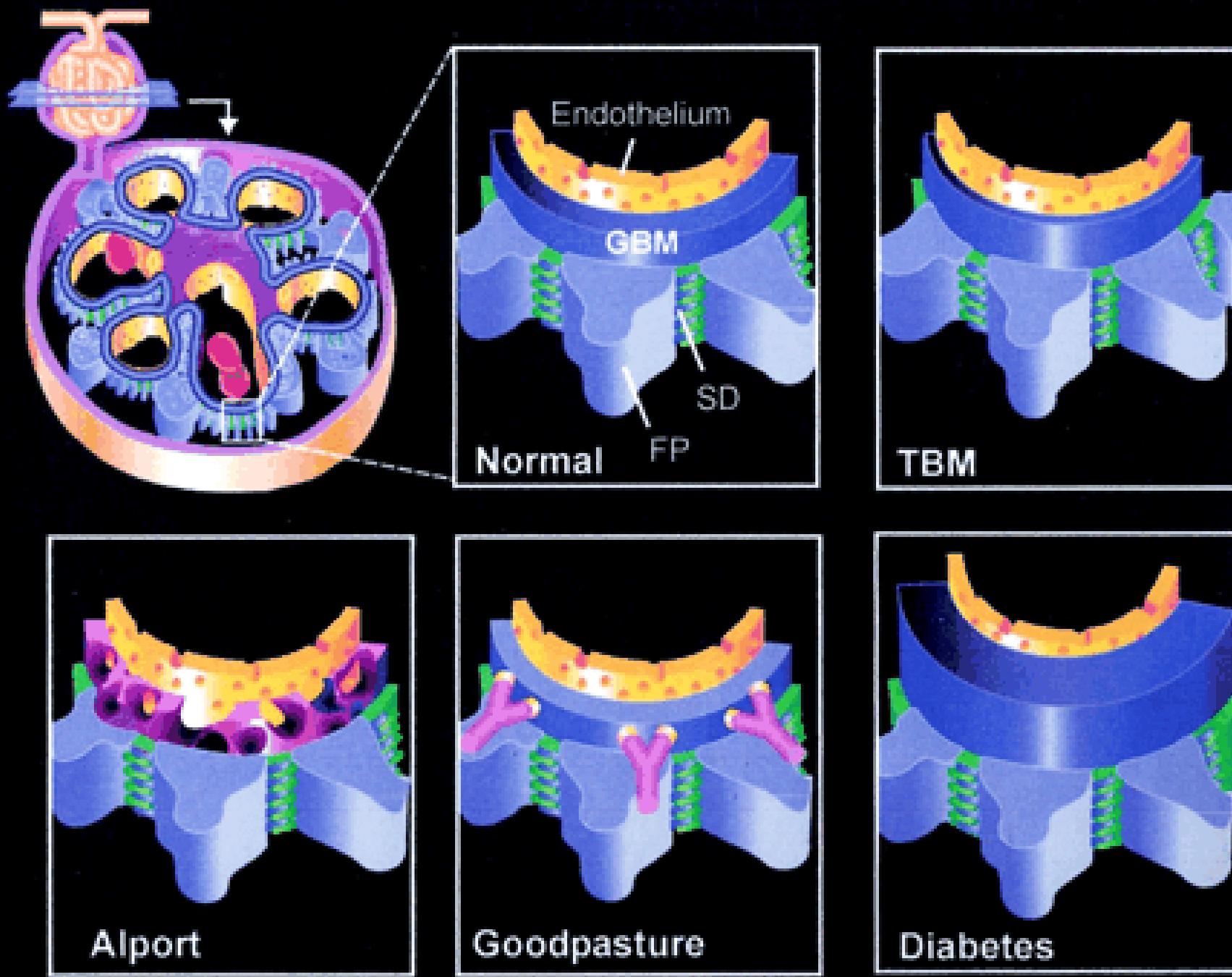


The atomic structure of the $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$.NCI hexamer



The cryptic nature of the Goodpasture epitope





Anti GBM νόσος - Θεραπεία

Πλασμαφαίρεση

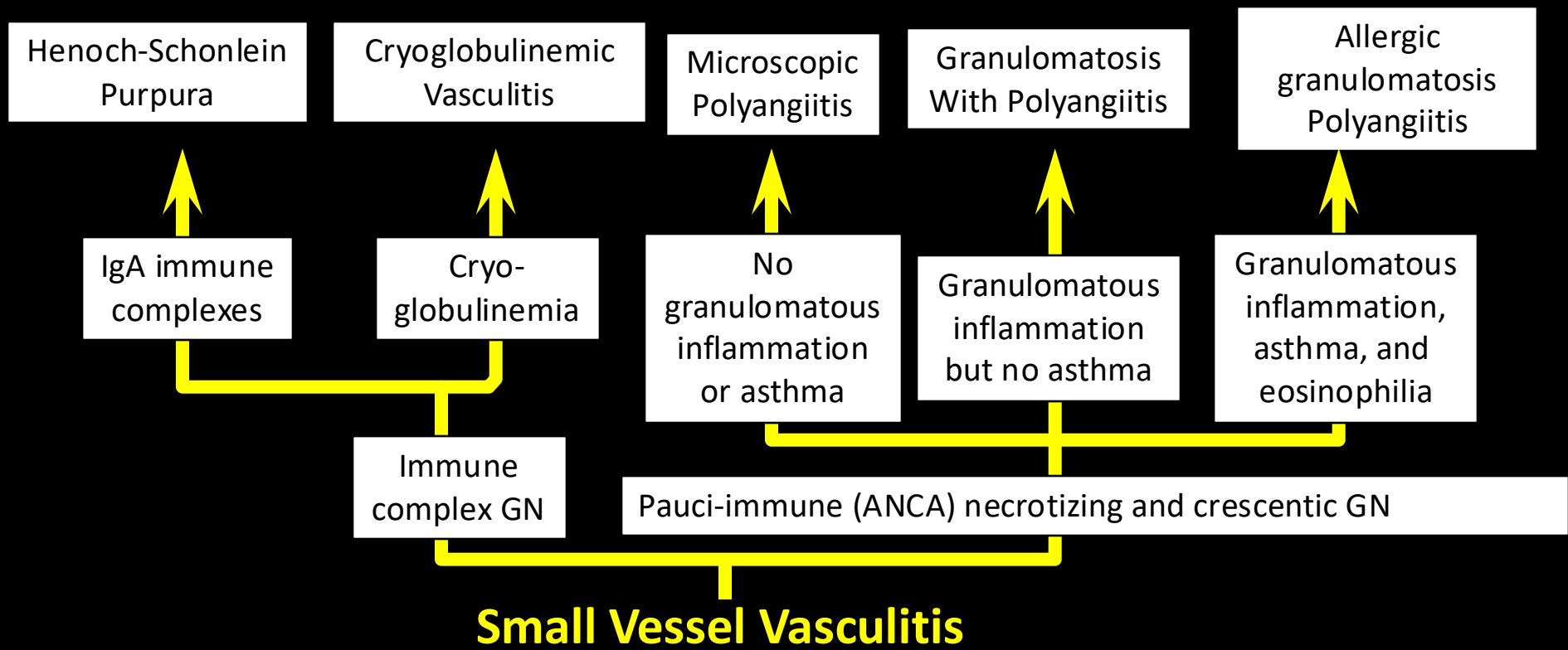
- 50mg/kg-max 4L

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία

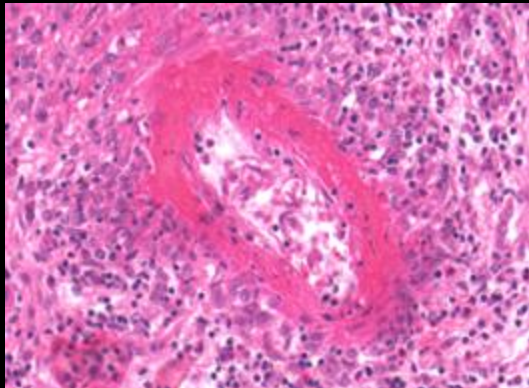
- Pulse methylprednisolone (500-1000) mg iv x 3 ημέρες
- Prednisone 60-80 mg/24ωρο, σταδιακή μείωση
- P.O CYC 2mg/kg x 3-6 μήνες

Concurrent ANCA & anti-GBM antibodies in crescentic GN

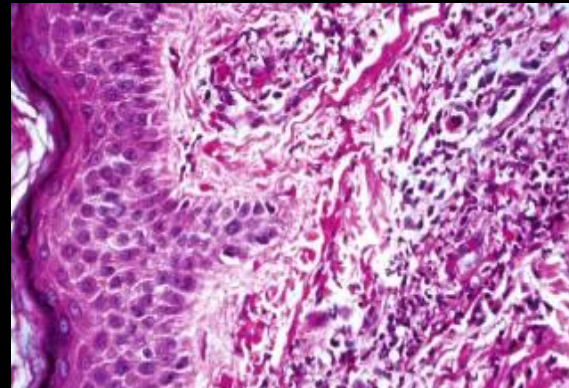
- 1/3-1/4 of patients with anti-GBM abs
- More often MPO-ANCA
- Pulmonary hemorrhage in 44%
- Patient survival 1st year: 52%
- Renal survival 1ST year: 26%
- **68%, dialysis-dependent at presentation**



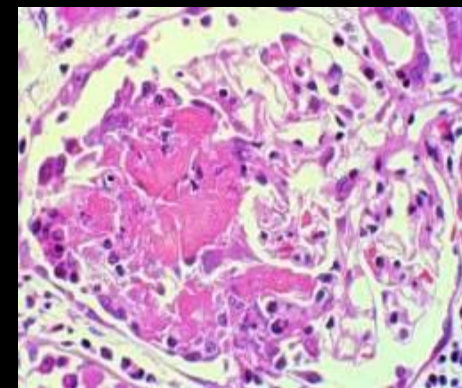
arteritis



dermal venulitis



glomerulonephritis



Henoch Shonlein Πορφύρα

- **IgA ανοσοεναποθέσεις:** Δέρμα, ΓΣ, νεφρούς, αρθρώσεις
- Συχνά αυτοπεριοριζόμενη νόσος
- Καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί δραστική για τη πρόληψη εκδήλωσης νεφρικής νόσου

Παράγοντες κινδύνου για νεφρική συμμετοχή (N=194):

- Πολύ σοβαρή συμπτωματολογία από το ΓΣ (HR:3.26)
- Επίμονη πορφύρα (HR:11.53)

Κρυοσφαιριναιμική ΣΝ-Θεραπεία

Ιδιοπαθής

- Πλασμαφαίρεση, 12-14 συνεδρίες
- IV Μεθυλπρεδνιζολόνη, 1000 mg x 3 ημέρες
- IV Κυκλοφωσφαμίδη

Ευχαριστώ