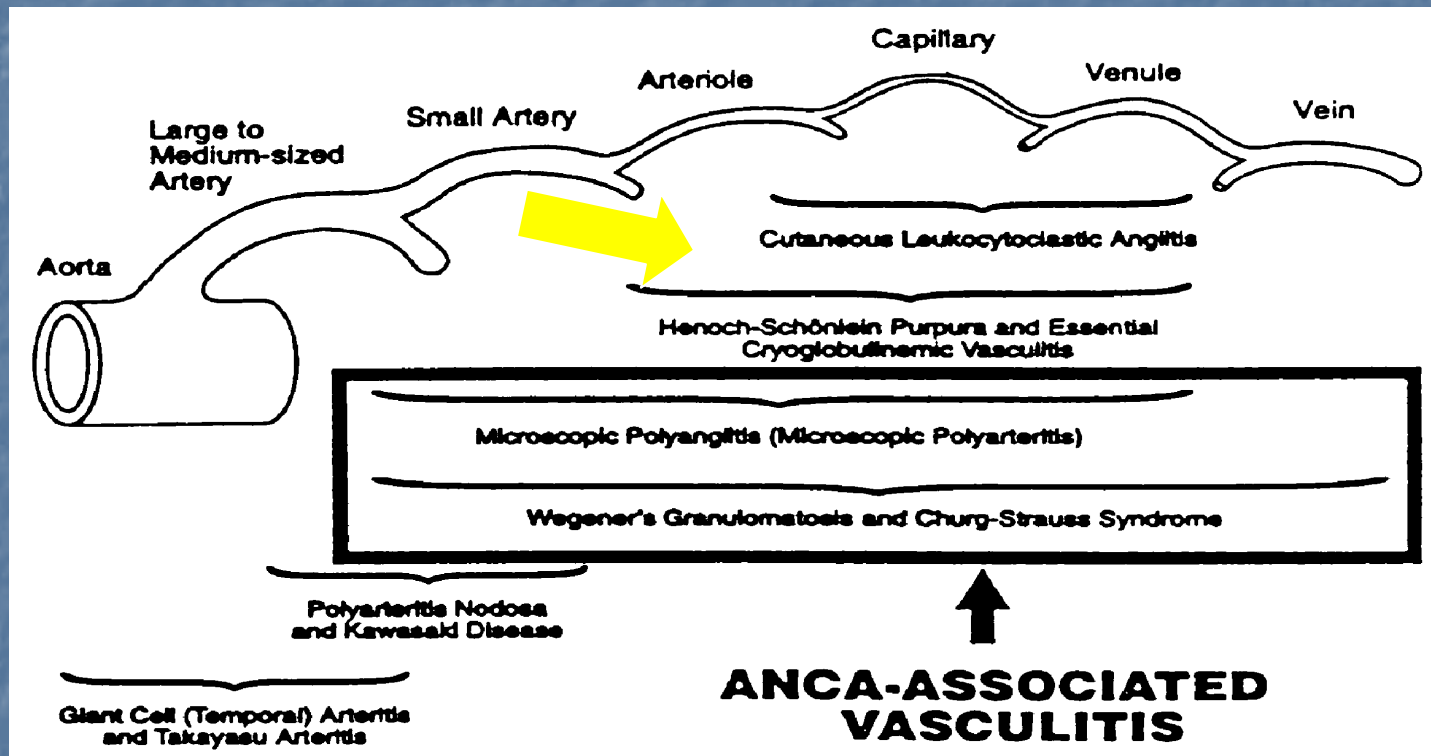


WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

CRIOGLOBULINEMIA MISTA

CRIOGLOBULINEMIA MISTA



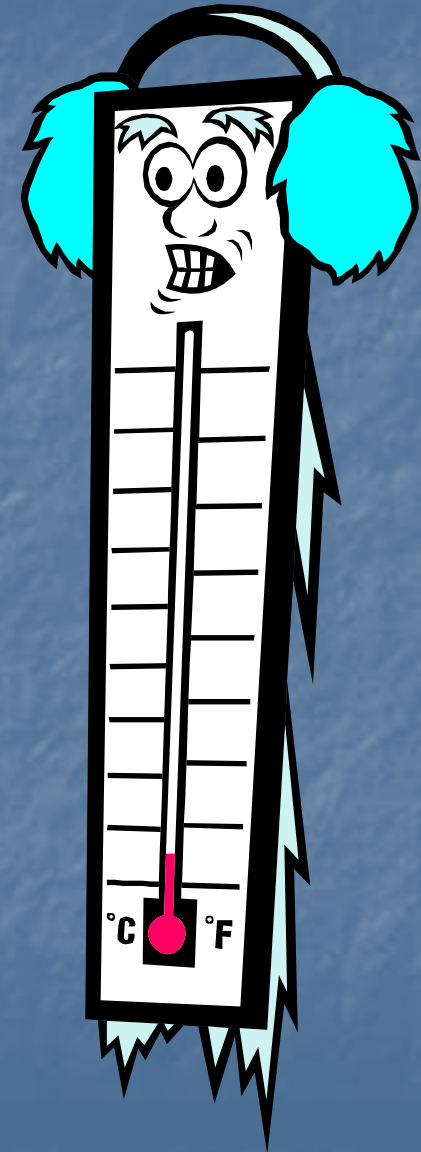
La Crioglobulinemia mista (CM) è una vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro descritta come malattia autonoma per la prima volta da Meltzer e Franklin nel 1966

La Crioglobulinemia deve il nome alla presenza in circolo di **CRIOGLOBULINE**

Le Crioglobuline sono immunoglobuline sieriche che precipitano a temperature inferiori ai 37°C e si risolubilizzano all'aumentare della temperatura

In base alla loro composizione si distinguono tre tipi di Crioglobuline:

- **Tipo I:** crioprecipitato composto da una sola Ig (IgG, o IgA, o IgM)
- **Tipo II:** IgG (autoantigene) + IgM monoclonale (autoanticorpo con attività di fattore reumatoide)
- **Tipo III:** IgG (autoantigene) + IgM policlonale (autoanticorpo con attività di fattore reumatoide)



CLASSIFICAZIONE DELLE CRIOGLOBULINE

	Tipo I crioglobulinemia	Tipo II crioglobulinemia mista	Tipo III crioglobulinemia mista
Composizione	Ig monoclonale isolata IgG > IgM > IgA o cat. leggere monoclonali	Immunocomplessi: autoAg Ig policlonale + autoAb monoclonale IgM > IgG > IgA	Immunocomplessi: autoAg e autoAb entrambi policlonali
Caratteristiche biologiche	autoaggregazione attraverso il frammento Fc immunoglobulinico	autoAb monoclonale con attività di FR	autoAb policlonale con attività di FR (di solito IgM)
Caratteristiche patologiche	alterazioni tissutali della malattia associata	vasculite leucocitoclastica, espansione B e infiltrati B cellulari	vasculite leucocitoclastica, espansione B e infiltrati B cellulari
Associazioni cliniche	m. linfoproliferative: mieloma multiplo, malattia di Waldstrom, LLC, linfoma NH	Infezioni, malattie autoimmuni, neoplasie, disordini linfoproliferativi	Infezioni, malattie autoimmuni, neoplasie, disordini linfoproliferativi

CRIOPRECIPITATO

DEFINIZIONE:

presenza nel siero conservato a +4°C per almeno 48 ore di precipitato composto da una o più Ig che scompare riportando il siero a + 37°C

METODO DI RICERCA CRIOGLOBULINE:

- separazione siero da sangue (prelevato a caldo) a 37°C per 1-2 h
- conservazione del siero in provetta per 7 giorni a freddo (+ 4 °C)
- precipitazione nel siero di una o più Ig (IgG, IgA, IgM)
- valutazione criocrito (percentuale di crioglobuline impaccate rispetto al siero totale centrifugato a freddo)
- caratterizzazione crioglobuline (ID semplice, immunoelettroforesi, immunofissazione ecc.)



CM: ETIOPATOGENESI

- **La CM è correlata all'infezione da HCV**
- **1989: scoperta dell'HCV principale responsabile epatite nonA-non B e carcinoma epatico**
- **1990 Anti- HCV nel 30-54% delle CM**
- **1991: HCV RNA nell' 86% delle CM**

HCV E MALATTIE

A) Associazioni sicure

crioglobulinemia mista
porfiria cutanea tarda

B) Associazioni significative

epatite autoimmune
linfoma a cellule B
gammopatie monoclonali

C) Associazioni possibili

poliartrite
sindrome sicca
polidermatomiosite
fibrosi polmonare
diabete mellito
tireopatie
carcinoma tiroide

MALATTIE AUTOIMMUNI E FATTORI INFETTIVI

Infezioni note e loro manifestazioni autoimmuni

- Endocardite batterica → vasculite cutanea; GN diffusa
- Febbre reumatica → artrite; cardite; corea
- AIDS → psoriasi; morbo di Reiter; DM/PM
- Borreliosi → malattia di Lyme
- Enteriti batteriche → morbo di Reiter
- Uretriti non gonococciche → morbo di Reiter

MALATTIE AUTOIMMUNI E FATTORI INFETTIVI

Malattie autoimmuni con possibile eziologia infettiva

- Diabete mellito di tipo 1 → Coxackievirus, rubella, CMV
- Artrite Reumatoide → EBV, parvovirus, micobatteri, micoplasma
- Lupus Eritematoso → Retrovirus, EBV, micobatteri
- Spondilite anchilosante → Klebsiella
- Sclerosi sistemica → CMV, Parvovirus B19

CM: PATOGENESI

- L'HCV è un virus epatotropo e linfotropo
- L'interazione tra l'HCV e il linfocita B avviene mediante il legame tra la proteina virale E2 dell'envelope virale e il recettore cellulare CD 81 del linfocita B
- I linfociti B infettati vanno incontro ad espansione policlonale e producono un' ampia gamma di anticorpi
- Gli anticorpi prodotti formano immunocomplessi circolanti
- La deposizione intravasale degli immunocomplessi circolanti (crioglobuline miste) è causa della vasculite

CM: VASCULITE DA IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI

Deposizione intravasale di immunocomplessi circolanti



Attivazione del sistema del complemento per via classica e alternativa



Liberazione di fattori chemiotattici per leucociti (PMN)



Danno vascolare da liberazione da parte dei PMN di radicali dell'ossigeno, proteasi, enzimi lisosomiali



Ulteriore amplificazione della flogosi

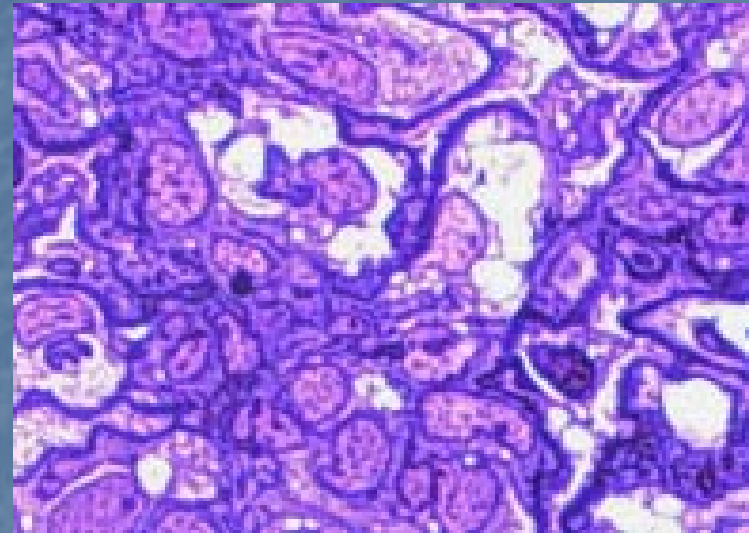
CM: CLINICA

TRIADE CLASSICA:

- porpora
- astenia
- artralgie



CM: CLINICA



Accanto all'impegno vasculitico cutaneo, la malattia può colpire tutti gli organi interni ed in particolare il SNP (multinevrite sensitivo-motoria), il rene (GNF membranoproliferativa) e il distretto mesenterico (vasculite addominale)

CRITERI CLASSIFICATIVI

Criteria	Major	Minor
serological	cryoglobulinemia mixed hypocomplementemia (C4)	FR +, HCV +, HBV +
histological	Vasculitis leukocytoclastic	Infiltrates B cells (hepatic or marrow)
clinical	Purpura	chronic hepatitis GN membranoproliferative peripheral neuropathy skin ulcers

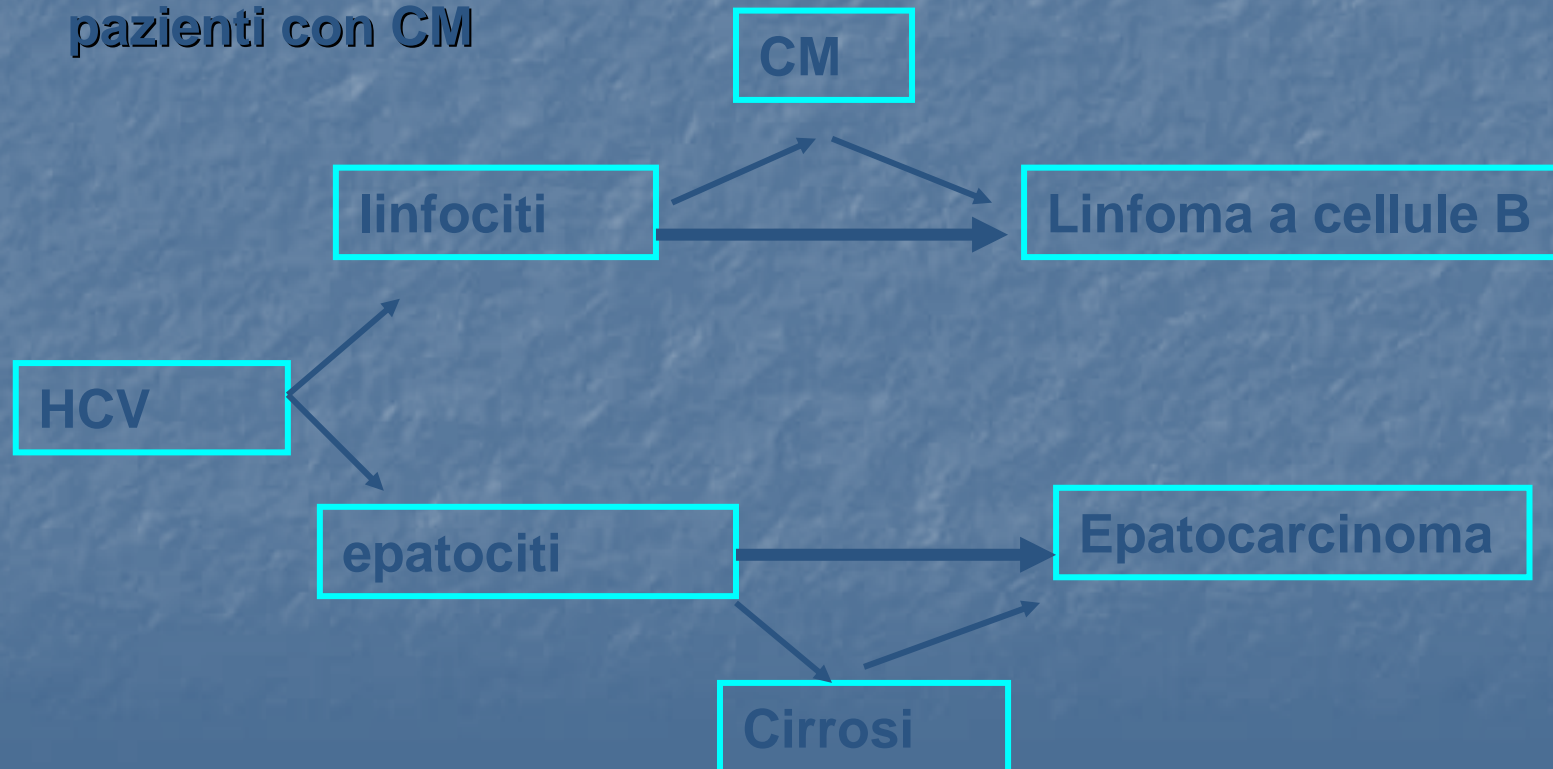
Diagnosis of certainty: 3 major criteria or 1 major serological criterion + 2 minor clinical + 2 minor histological /serological

Diagnosis of probability:

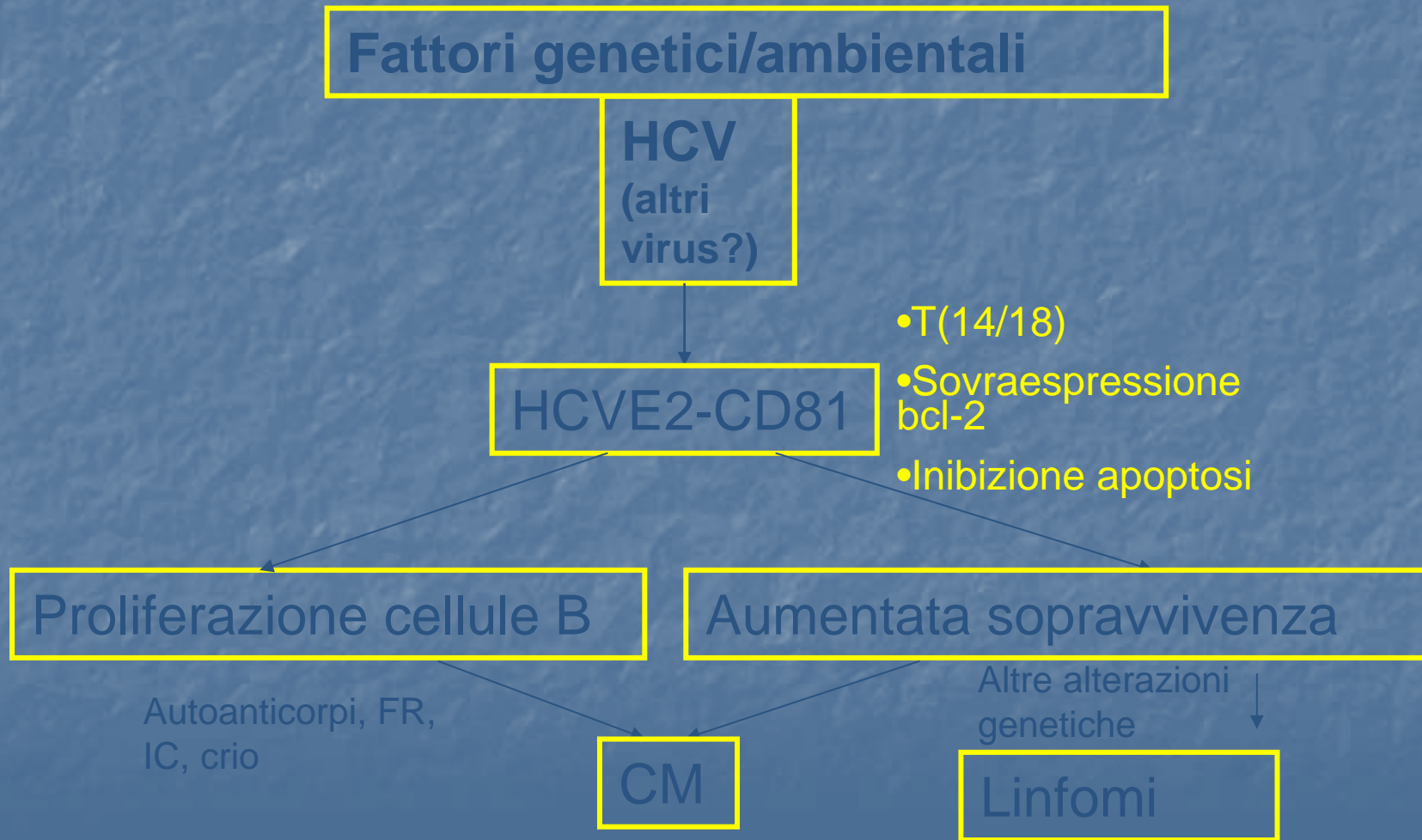
- 1 major serological criterion + 1 minor clinical + 1 minor serological or histological
- purpura or leukocytoclastic vasculitis + 1 minor clinical symptom + 1 minor serological or histological
- 2 minor clinical + 2 minor serological or histological

CM E MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

Il virus dell'HCV è un virus epato e linfotropo e può esercitare un'azione oncogenica in due direzioni diverse: l'epatocarcinoma ed il linfoma a cellule B. Il LNH si verifica circa nel 10% dei pazienti con CM



HCV E MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE



CM E MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

- Il processo di linfomagenesi è un processo multistep che prevede i seguenti passaggi:

Proliferazione policlonale benigna



Proliferazione oligoclonale
(lesioni linfoproliferative non maligne di incerto significato:
“MLDUS”)



Linfoma NH di basso grado della zona marginale

CM: TERAPIA

- **Asintomatica** Nessuna terapia
- **Manifestazioni lievi/ moderate** Basse dosi di CS e/o dieta
LAC
porpora, atenia, artralgie, artrite,
neuropatia periferica sensitiva
- **Manifestazioni gravi** CS e/o plasmaferesi, e/o CFX
nefropatia, ulcere, neuropatia
sensitivo-motoria, vasculite
epatite attiva
alfa-INF + ribavirina
- **Linfoma** chemioterapia, eradicazione

NB: Tentare di eradicare HCV in tutti i casi