



4<sup>ο</sup> ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

# Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα και σύνδρομο VEXAS

Αργυρώ Ρέπα  
Επιμελήτρια Α

Ρευματολογική κλινική ΠΑΓΝΗ  
Σάββατο 8 Απριλίου 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

# Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα

- Πότε την υποψιαζόμαστε;
- Ποιες είναι οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις;
- Πως γίνεται η διάγνωση;
- Ποια είναι η διαφορική διάγνωση;
- Ποια είναι η θεραπεία;

# Πότε την υποψιαζόμαστε;

- Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα φλεγμονή χόνδρων – Ότα, μύτη, οφθαλμοί, αρθρώσεις, αναπνευστικό σύστημα
- Σε συνδυασμό με συστηματικά συμπτώματα και ευρήματα αγγειίτιδας
- Γυναίκες και άνδρες έχουν την ίδια πιθανότητα προσβολής
- 40-60 ετών

# Κλινική πορεία

- Νόσος με υφέσεις και εξάρσεις
  - Υφέρπουσα ενεργότητα με διαρκώς μεταβαλλόμενη σοβαρότητα.
  - Ανθεκτική νόσος
  - Κεραυνοβόλος μορφή με αποτέλεσμα θάνατο
  - Ήπια μορφή χωρίς ποτέ σημαντική προσβολή σημαντικών οργάνων
- 
- **Δεν υπάρχει προγνωστικός δείκτης (κλινικός ή εργαστηριακός) για την εξέλιξη της νόσου**

# Κλινικές εκδηλώσεις

- Χονδρίτιδα (90 %)
  - Ους
  - Ρίνα
  - Αεραγωγοί
- Μυοσκελετικό (50-85%)
- Οφθαλμός (50-60%)
- Νευρολογικές εκδηλώσεις (3%)
- Νεφροί
- Δέρμα (17-37%)
- Καρδιά (25%)
- Συσχετιζόμενα νοσήματα

	Disease onset (%)	During disease course (%)
Auricular chondritis	22–91	89–95
Arthritis	23–47	52–85
Vasculitis	0–3	10–12
Aortic or mitral regurgitation	0	6–8
Laryngotracheal symptoms	14–38	48–67
Skin involvement	0–7	28–38
Ocular inflammation	14–24	51–65
Nasal chondritis	13–33	48–72
Saddle nose	0–18	20–29
Reduced hearing	7–9	30–46
Vestibular dysfunction	4–5	13–53

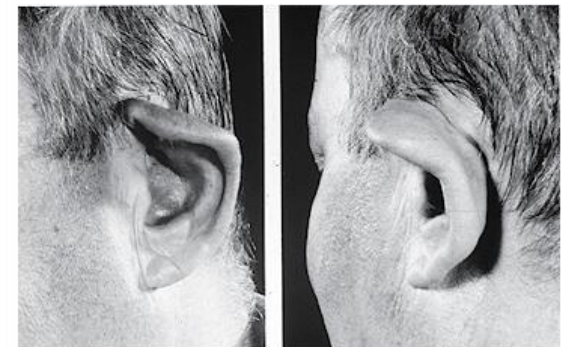
**1. Borgia F, et al Relapsing Polychondritis: An Updated Review. Biomedicines. 2018 Aug**  
**2. Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. Wien Med Wochenschr. 2017**

# Κλινικές εκδηλώσεις- χονδρίτιδα

- Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη φλεγμονή του έξω ωτός
- Πιο συχνή πρώτη εκδήλωση
  - 40%-90%
- Οξεία ή υποξεία έναρξη
- Πόνος, ερυθρότητα, ευαισθησία
- Φείδεται συνήθως του λοβού
- Υποτροπιάζοντα ή εμμένοντα επεισόδια μπορεί να προκαλέσουν δομικές αλλοιώσεις των χόνδρων
- Απώλεια ακοής, εμβοές, Ίλιγγος



Cauliflower ear in relapsing polychondritis



# Κλινικές εκδηλώσεις- χονδρίτιδα

- Ρίνα
  - Ρινικές κρούστες
  - Ρινόρροια
  - Επίσταξη
  - Άλγος , Ερυθρότητα, Οίδημα
  - Καταστροφή χόνδρου
  - 20%-60%

**Saddle nose deformity in relapsing polychondritis**

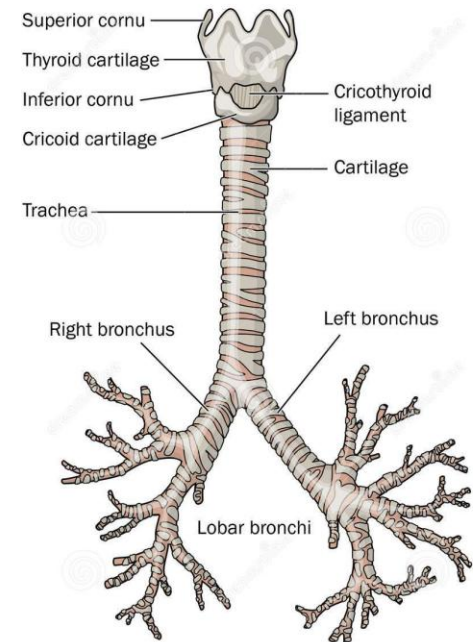


Saddle nose deformity (arrow) due to cartilage damage in a patient with relapsing polychondritis.

*Courtesy of Clement J Michet, MD.*

# Κλινικές εκδηλώσεις- χονδρίτιδα

- Προσβολή αεραγωγών
  - Λάρυγγας
  - Τραχεία
  - Βρόγχοι
- Πόνος και ευαισθησία στην περιοχή του θυρεοειδούς χόνδρου και της τραχείας
- Προσβολή τραχείας και βρόγχων
  - Κύρια αιτία θνητότητας και νοσηρότητας
  - Τραχειομαλακία (λέπτυνση τοιχωμάτων τραχείας)
  - Πρόπτωση
  - Στένωση

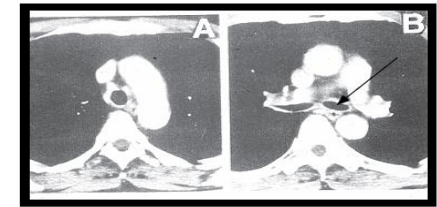




# Κλινικές εκδηλώσεις- χονδρίτιδα

- Βράχος φωνής
  - Αφωνία
  - Εισπνευστικό συριγμός
  - Βήχας, δύσπνοια
  - Εκκρίσεις
- 
- Λοιμώξεις λόγω της απόφραξης αεραγωγών
  - Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

CT scan of the chest in relapsing polychondritis



Chest CT during inspiration (panel A) and expiration (panel B) in a patient with relapsing polychondritis. The trachea (panel A) and the proximal bronchi (arrow in B) show mild diffuse wall thickening and luminal narrowing.

CT: computed tomography.

Courtesy of Jerome H Herman, MD.

UpToDate®

# Κλινικές εκδηλώσεις- μυοσκελετικό

- Μη διαβρωτική ασύμμετρη όλιγο ή πολυαρθρίτιδα
- Αυτόματη Ύφεση σε μέρες έως εβδομάδες
- Σπάνια τενοντοελυτρίτιδα
- Συχνή προσβολή
  - Στερνοκελιδική άρθρωση
  - Λαβοστερνική συγχόρδωση
  - Πλευροχονδρίτιδα



# Κλινικές εκδηλώσεις - οφθαλμός

- 20%->60%
- Επισκληρίτιδα
- Σκληρίτιδα
  - Νεκρωτική πρόσθια ή οπίσθια
  - Αμφοτερόπλευρη, υποτροπιάζουσα
- Επιπεφυκίτιδα
  
- Περιφερική ελκωτική κερατίτιδα
- Ραγοειδίτιδα
- Φλεγμονή κόγχου
- Αγγειίτιδα/ ισχαιμική οπτική νευρίτιδα
- καταρράκτη

Scleral thinning in relapsing polychondritis



The dark area in the sclera is typical of the scleromalacia that may occur in patients with relapsing polychondritis. This darkening results from thinning of the sclera, which allows the pigment of the underlying choroid to be seen. Inflammatory manifestations such as episcleritis, scleritis, conjunctivitis, and iritis may precede scleromalacia.

Copyright (©) 2020 American College of Rheumatology. Used with permission UpToDate®



# Κλινικές εκδηλώσεις

- **Νευρολογικές εκδηλώσεις**
  - Κρανιακές νευροπάθειες ( V, VII)
  - Αγγειίτιδα
  - Κεφαλαλγία
  - Μηνιγγίτιδα
  - Εγκεφαλικά έμφρακτα
  - Ημιπληγία
  - Αταξία
  - Επιληψία
  - Ψύχωση
  - άνοια

# Κλινικές εκδηλώσεις - νεφροί

- Σπάνια
- Μικροσκοπική αιματουρία
- Πρωτεϊνουρία
  
- <10% βιοψία θετική
  - Μεσαγγειακή φλεγμονή
  - IGA νεφροπάθεια
  - Σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα
  - Εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα
  - Μεβρανώδης νεφροπάθεια
  - Ανοσοθρορισμός : εναποθέσεις IgA, IgG, IgM και συμπληρώματος
  
- Φτωχή πρόγνωση
- 10-year survival rate of 10%

# Κλινικές εκδηλώσεις

## Δέρμα

- Άφθες, έλκη, πορφύρα, οζίδια, ουδετεροφιλική δερμάτωση, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα
- Λεμφοκυτταρική αγγειίτιδα
- 10% πριν την διάγνωση

## Καρδιά

- 25%
- Κυρίως άνδρες
- 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου
- Βαλβιδοπάθεια
  - Αορτή/μιτροειδής
- Αορτικό ανεύρυσμα
- Διαχωρισμός αορτής
- Μυοκαρδίτιδα
- Περικαρδίτιδα
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Αγγειίτιδα

# Σχετιζόμενα νοσήματα

**Table 1** Systemic diseases reported to be associated with RPC. (Modified from McAdam et al. [6], Trentham et al. [7])

Systemic vasculitides	ANCA-associated vasculitides Behcet's disease (MAGIC syndrome) Hepatitis C Polyarteritis nodosa
Connective tissue diseases	Systemic lupus erythematoses Sjögren syndrome Scleroderma
Rheumatoid arthritis	Seropositive rheumatoid arthritis Juvenile rheumatoid arthritis
Spondyloarthritis	Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Reactive arthritis
Hematologic diseases	Myelodysplastic syndromes Lymphoma Pernicious anemia Acute leukemia
Other diseases	Hypothyroidism Hashimoto's thyroiditis Ulcerative colitis Graves' disease Myasthenia gravis Primary biliary cirrhosis Mixed cryoglobulinemia Diabetes mellitus Glomerulonephritis
<i>RPC</i> Relapsing polychondritis, <i>ANCA</i> Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, <i>MAGIC</i> Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage	

- 1/3 των ασθενών η υποτροπιάζουσα πουλυχονδρίτιδα εμφανίζεται με μια άλλη νόσο

**Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. Wien Med Wochenschr. 2017**

# Διάγνωση

- Κλινική εικόνα, εργαστηριακά, βιοψία
- **Εργαστηριακός έλεγχος**
  - ΩΡΛ
  - PFTs
  - α/α θώρακος
  - Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας
  - ΗΚΓ, υπερηχογράφημα καρδιάς
  - ANCA
- Ανάλογα των ενδείξεων
  - CT θώρακα
  - Βρογχοσκόπηση
  - MRI θώρακα
  - PET/CT
  - αυτοαντισώματα



# Διαγνωστικά κριτήρια

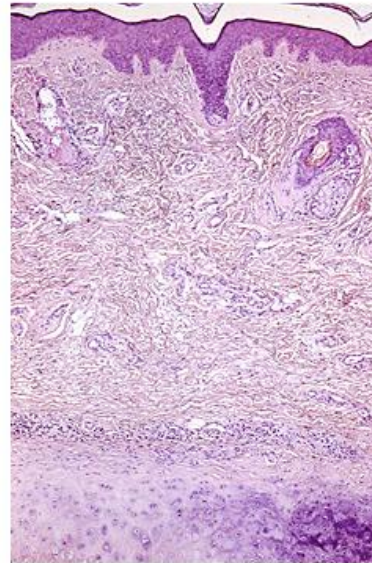
Table 1. Diagnostic criteria of relapsing polychondritis, according to different authors.

Authors, Year and Reference	Suggested Criteria
Mc Adam et al. 1976 [3]	At least three clinical features among auricular chondritis, nonerosive inflammatory polyarthritis, nasal chondritis, ocular inflammation, respiratory tract chondritis, audiovestibular damage; histologic confirmation not required
Damiani and Levine 1979 [4]	At least one of the six clinical features suggested by Mc Adam et al. [3] plus histological confirmation <i>or</i> two of the six clinical features suggested by Mc Adam et al. [3] plus positive response to administration of corticosteroids or dapsone
Michet et al. 1986 [5]	Confirmed inflammation in two of three cartilages among auricular, nasal or laryngotracheal <i>or</i> proven inflammation in one of the above cartilages plus two other minor criteria among hearing loss, ocular inflammation, vestibular dysfunction, seronegative arthritis

# Βιοψία

- **Πρώιμο στάδιο**
  - Διήθηση λεμφοκυττάρων, πολυμορφοπυρηνων, μονοκυττάρων και πλασματοκυττάρων στην χονδροδερμική συμβολή
  - Κυρίως CD4 κύτταρα
  - Εναπόθεση IgG και C3

**Auricular biopsy in relapsing polychondritis**

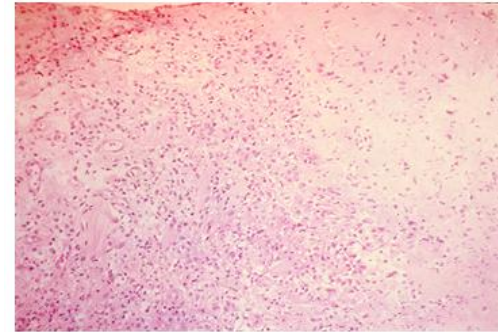


Auricular biopsy of an early active lesional site in a patient with relapsing polychondritis. Histopathology reveals a pleomorphic cellular infiltrate at the chondro-dermal junction in conjunction with proteoglycan depletion.

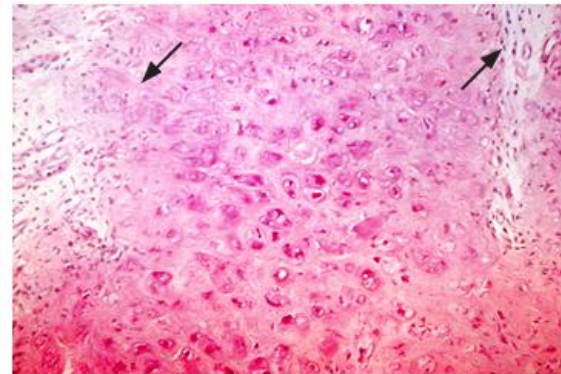
*Courtesy of Jerome H Herman, MD.*

# Βιοψία

- Διήθηση κοκκιώδους ιστού
- Διάσπαση χόνδρου
- Αυξημένη παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών
- Απόπτωση χονδροκυττάρων
- Διαταραχή της αρχιτεκτονικής
- Ίνωση



Biopsy in advanced relapsing polychondritis showing chronic inflammation with granulation tissue invading and destroying cartilage.



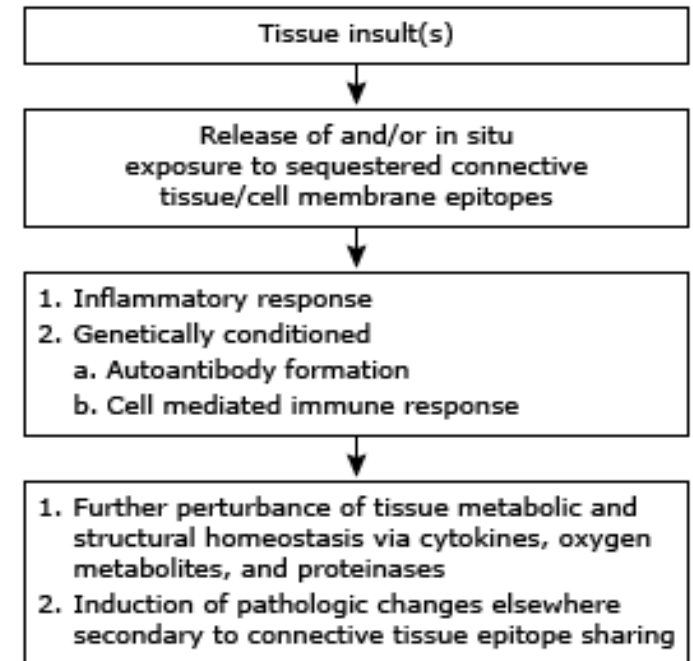
Advancing disease with granulation tissue invading and replacing regions of cartilage (arrows), leading to the creation of sequestered islands in a patient with relapsing polychondritis.

# Διαφορική διάγνωση

- **Λοίμωξη**
- **Κακοήθεια**
- **Λέμφωμα**
- Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
- PA
- SAPHO
- Chondrodermatitis nodularis helcis
- Αμυλοείδωση
- Ρινοσκλήρωμα
- Pemphigus vulgaris

# Παθοφυσιολογία- αιτιολογία

- Γενετική προδιάθεση
  - HLA-DR4
- Λοιμώξεις
- Τοξίνες
- Τραύμα
  
- Ενεργοποίηση αυτοανοσίας και μέσω αντισωμάτων έναντι του χόνδρου
  - Κολάγено τύπου II,IX,XI
  - matrilin-1
  - Πρωτεογλυκανών



• Διάσπαση του χόνδρου μπορεί να προκαλέσει αντιγονοπαρουσίαση με αποτέλεσμα την ενεργοποίησης της κυτταρικής ανοσίας, παραγωγής κυτταροκινών και τελικά την καταστροφή του χόνδρου

# Θεραπεία

- Δεν υπάρχουν οδηγίες
- Σπάνια νόσος
- Ετερογένεια ,Αδυναμία πρόβλεψης της πορείας
- Απουσία κλινικών μελετών
  
- Ενεργότητα και βαρύτητα νόσου
  - Πορεία της νόσου
  - Οργανική προσβολή -Έλεγχος για υποκλινική νόσο
  - Διάρκεια νόσου
  - Ρυθμός υποτροπών
- Συννοσηρότητες

# Θεραπεία

- **ΜΣΑΦ**
- **Κορτικοστεροειδή**
  - Υψηλές δόσεις ( 1 mg/kg) ή Ώσεις σε σοβαρές εκδηλώσεις ή επικύνδες για τη ζωή /όργανα εκδηλώσεις
  - Τοπική χρήση
- **Δαψόνη**
  - 50-100 mg/day ( μέγιστη δόση 200mg/day )
  - Παρενέργειες
- **Μεθοτρεξάτη**
  - Corticoid sparing
  - Υποτροπές σε κορτικοστεροειδή
  - Δυσανεξία σε στεροειδή
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Λεφλουναμίδη
- mycophenolate mofetil

# Θεραπεία

- Απειλητικές για τη ζωή/ όργανο εκδηλώσεις
  - **Κυκλοφωσφαμίδη** με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
  - **Anti TNFα**
    - etanercept
    - Infliximab
    - Adalimumab
  - **anti-interleukin (IL)-1 receptor**
    - Anakinra
  - **anti-IL-6 receptor antibody**
    - Tocilizumab
  - **T-cell costimulatory inhibition**
    - Abatacept



---

## Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review

---

A. Petitdemange<sup>1</sup>, C. Szejkowski<sup>2</sup>, L. Damian<sup>3</sup>, T. Martin<sup>1</sup>, L. Mouthon<sup>4</sup>, Z. Amoura<sup>5</sup>,  
M. Cutolo<sup>6</sup>, G.R. Burmester<sup>7</sup>, J.E. Fonseca<sup>8</sup>, S. Rednic<sup>3</sup>, L. Arnaud<sup>2</sup>

---

- 11 μελέτες
- 177 ασθενείς
  
- Abatacept 72% απάντηση
- Tocilizumab 66% απάντηση
- Anti –TNFα 64% απάντηση
  
- Μικρός αριθμός σε Abatacept
- Όχι αρκετοί ασθενείς για συμπέρασμα για τη κυκλοφωσφαμίδη

# Θεραπεία

- **Χειρουργική Θεραπεία**
  - Απόφραξη αεραγωγών
  - βαλβιδοπάθεια

# Θεραπεία

- **Διάρκεια Θεραπείας**
  - Ανάλογα τα συμπτώματα και τις υποτροπές
  - Αρκετοί ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνια μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών (Prezolon 5-7,5 mg/day)
- **Πρόγνωση**
  - Περισσότεροι ασθενείς καλή πρόγνωση
  - Θάνατος
    - Λοιμώξεις
    - Προσβολή αεραγωγών/ καρδιάς

# VEXAS

- Επίκτητο αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο
- Χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή με έναρξη στην ενήλικη ζωή και μπορεί να σχετίζεται με αιματολογικά νοσήματα
- Περιγράφηκε το 2020

*Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. Blood. 2021 Jul 1*

*Vitale A, et al VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2023 Jan 20.*

# VEXAS

## Vacuoles

- Vacuoles are seen in myeloid and erythroid progenitor cells from bone marrow aspirates

## E1 enzyme

- E1 enzyme refers to the ubiquitin activating enzyme encoded by *UBA1*

## X- linked

- *UBA1* is an X-linked gene

## Autoinflammatory

- Mutations in *UBA1* are lineage restricted to myeloid cells and result in autoinflammatory disease

## Somatic Syndrome

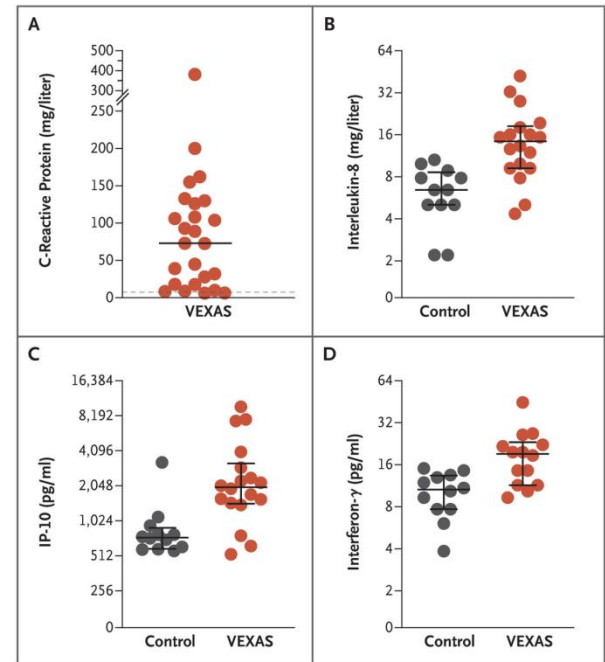
- this disease presents late in life as the result of somatic mutations in blood

# VEXAS

- Φυλοσύνδετο νόσημα
  - Σπάνια σε γυναίκες
- Μεταλλάξεις στο **UBA1** γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xp11.23
- Η πιο συχνή μετάλλαξη αφορά τη μεθειονίνη στην θέση 4
  - **Μεταλλάξεις**
    - ***p.Met41Thr(c.122T > C)***
    - ***p.Met41Val(c.121A > G)***
    - ***p.Met41Leu (c.121A > C)***
    - *p.Ser56Phe (c.167 C > T)*
    - *p.Gly40\_Lys43del (c.118–1G > C)*
    - *Gly40Ala*

# Παθогένεια

- Περιφερικό αίμα
  - *wild-type T και B* λεμφοκύτταρα
  - mutant myeloid cells neutrophils and monocytes
- Μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα με μεταλλάξεις εμφάνισαν
  - Υπερέκφραση
    - tumour necrosis factor (TNF)
    - interleukin (IL)-6
    - IL-8
    - interferon (INF)- $\gamma$

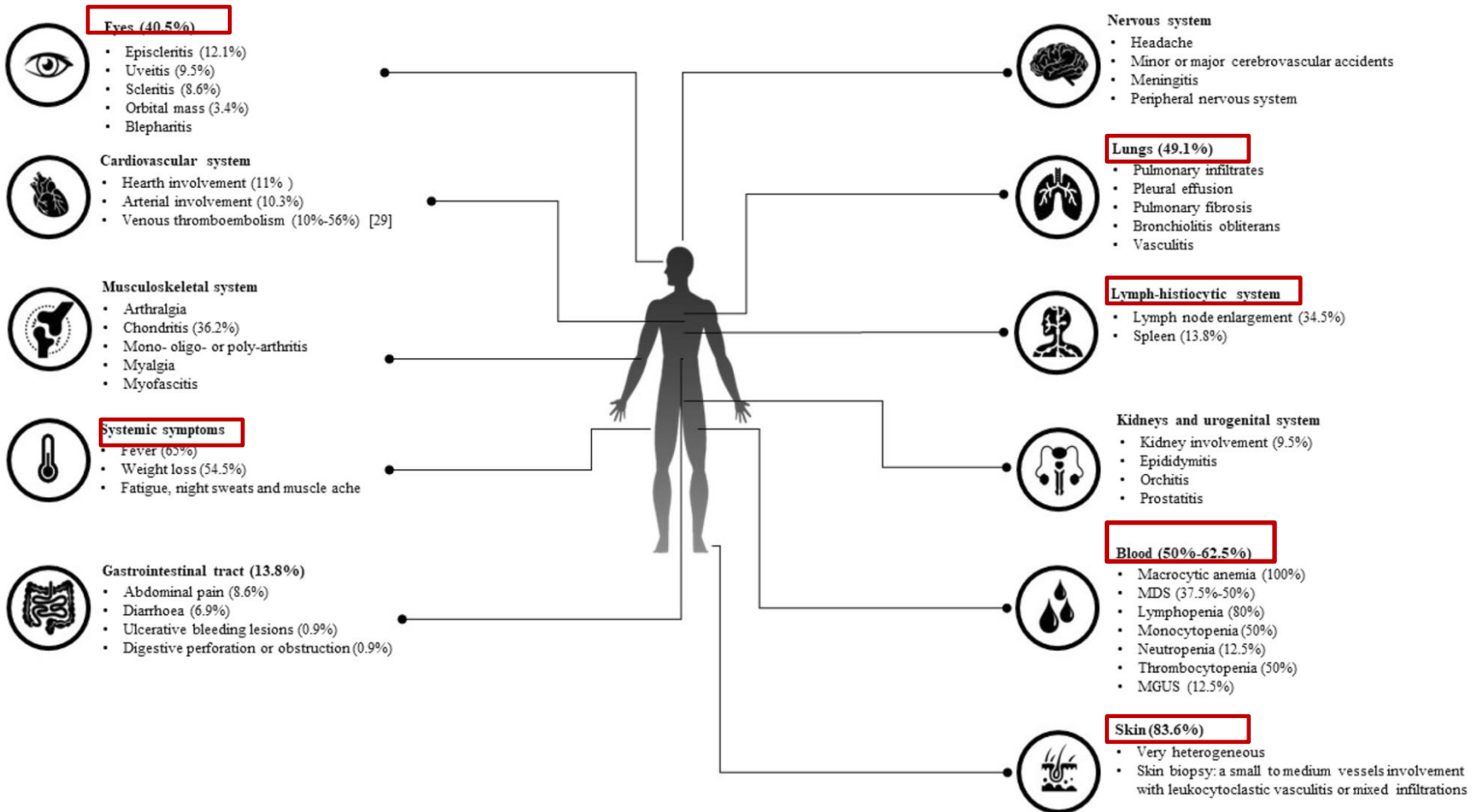


# Πότε το υποψιαζόμαστε;

- Σε ενήλικους ασθενείς με συστηματικό φλεγμονώδη νόσημα ( υποτροπιάζοντα πυρετό, ουδετεροφιλική δερμάτωση, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, οφθαλμική προσβολή) που συνοδεύεται από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή άλλες αιματολογικές διαταραχές
- Σε ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία αυτοφλεγμονώδη νόσημα
- Άνδρες >40ετών (μέση ηλικία εμφάνισης τα 67 έτη)



# VEXAS



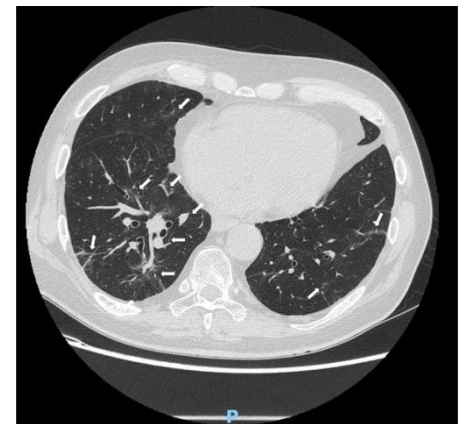
**Vitale A, et al VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2023 Jan 20.**

# Διάγνωση

- **Μεταλλάξεις στο *UBA1* γονίδιο**
- Κλινική εικόνα
  - Άνδρας με ανθεκτικό νόσημα και αιματολογικές διαταραχές
- ΟΜΒ: παρουσία κενοδοπύων
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- **Μακροκυτταρική αναιμία**
- Αναιμία
- Θρομβοπενία/λευκοπενία (λεμφοπενία)

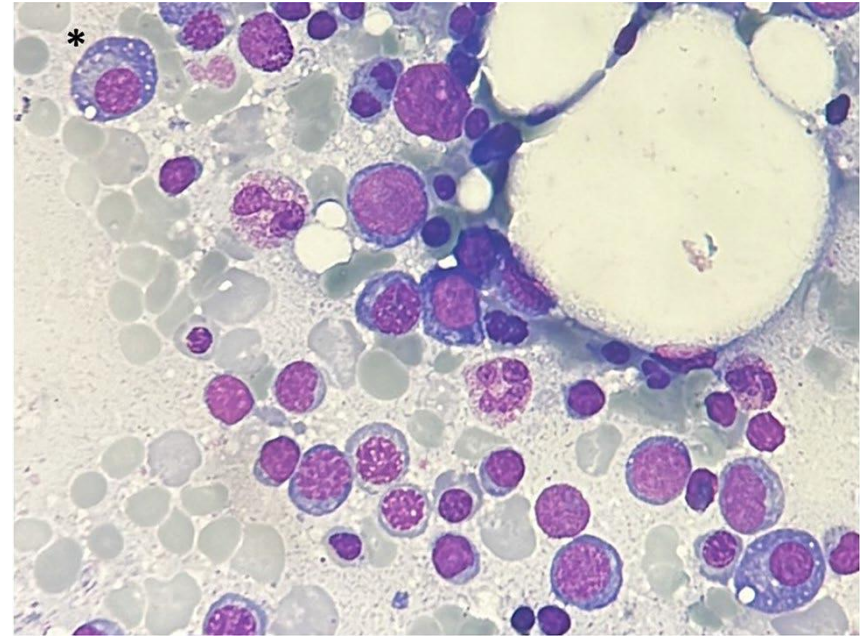
# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΈΛΕΓΧΟΣ

- Ακτινογραφία
- CT
- US
- MRI
- PET/CT



# Οστεομυελική Βιοψία

- Κενοτόπια στο κυταρόπλασμα προγονικών μορφών των ερυθρών και μυελοειδών κυττάρων
- Βλάστες
- Προμυελοκύτταρα
- Ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα
- Τα **λεμφοκύτταρα** δεν εμφανίζουν κενοτόπια



# Θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή
- cDMARDs
- Anti- IL-1
- anti-IL-6
- Janus kinase (JAK) Inhibitors
- Azacytidine
  - MDS
- HSCT

# Πρόγνωση

- **Θνητότητα 50%**
- **Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες**
  - Προσβολή ΓΕΣ
  - Λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου
  - Πνευμονικά διηθήματα
  - Μικρότερη ηλικία έναρξης συμπτωμάτων
  - p.Met41Val mutations

# Αντί συμπερασμάτων

- Σπάνια νοσήματα
- Συστηματική προσβολή
- Ευρεία διαφορική διάγνωση
- VEXAS σύνδρομο: φτωχή πρόγνωση –  
αιματολογικές διαταραχές σε ανθεκτικό νόσημα