

# Αρτηρίτιδα Takayasu & Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα

Ελένη Καμπυλαυκά, MD, PhD

Ρευματολόγος

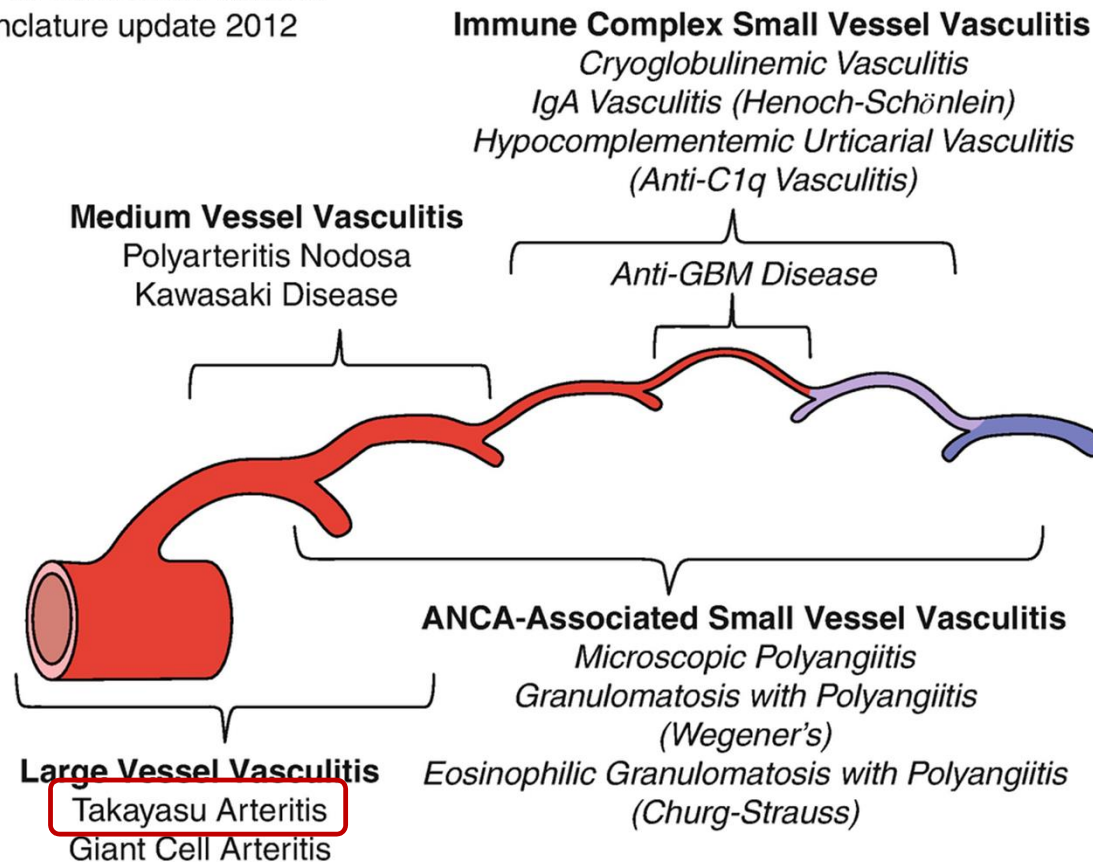
Επιστ. Συνεργάτης Ιατρικού Αθηνών

# *Αρτηρίτιδα Takayasu*

## Classification of Vasculitis

Chapel Hill Consensus Criteria  
Nomenclature update 2012

Κοκκιωματώδης  
Φλεγμονή της  
Αορτής και των  
Κλάδων της.



# Επιδημιολογία

- Επίπτωση 1.11/ 10<sup>6</sup> ανθρωποέτη, σημαντική ετερογένεια πληθυσμών
- Επιπολασμός 0.9-40/ 10<sup>6</sup> σε ζώντες ασθενείς (μέγιστος επιπολασμός την Ιαπωνία)
- Επιβίωση → ποικίλει αναλόγως παραγόντων κινδύνου από 43% έως 100% στην 15ετία (*Ishikawa 1994*)
- Γυναίκες: Άνδρες → 1.2-13 : 1
- <60 ετών, Peak επίπτωσης 20 ετών
- Αυξημένη εμφάνιση ΙΦΝΕ ~6% και SpA έως 20%

# Παθοφυσιολογία

- Μοριακή μίμηση και συμμετοχή του μικροβιώματος του εντέρου ως πιθανός μηχανισμός
- Συσχέτιση με HLA B52

## 2 φάσεις

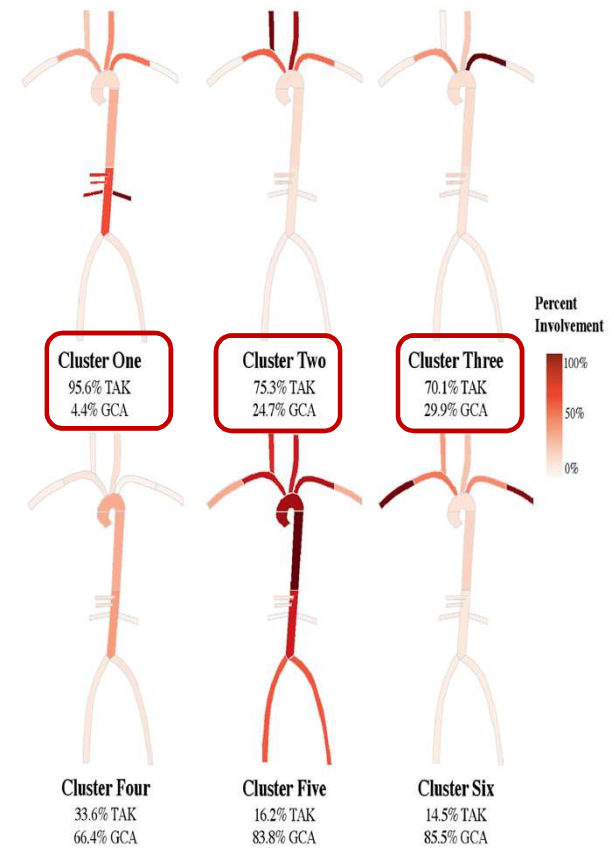
- Αρχικά διήθηση από CD4+ T κυτταρα, ενεργοποίηση δενδριτικών κυττάρων, είσοδος Th1 κυττάρων και παραγωγή ιντερφερόνης  $\gamma$  , ενεργοποίηση μακροφάγων και δημιουργία κοκκιώματος
- Παραγωγή CD8 + T κυττάρων που παράγουν περφορίνες και NK κυττάρων
- Παραγωγή IL-6 από διάφορες πηγές που οδηγεί στη διατήρηση της φλεγμονής
- Πιθανός ρόλος αντι-ενδοθηλιακών αντισωμάτων
- Συσχέτιση της πεντραξίνης 3 με τα επίπεδα CRP
- Σε μεταγενέστερο στάδιο καταστροφή λείων μυϊκών κυττάρων και δημιουργία ανευρυσμάτων, ίνωση, αθηροσκλήρυνση και στενώσεις.

*Espinosa et al, Pathogens 2018*  
*Seyahi et al, Curr Op Rheumatol 2016*

# Εκδηλώσεις

Ηλικία < 60 ετών vs. GCA > 50 ετών

- ✓ Συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός, κόπωση, απώλεια βάρους)
- ✓ Αρθραλγία, μυαλγία, αρθρίτιδα
- ✓ Κεφαλαλγίες, καρωτιδοδυνία
- ✓ Διαλείπουσα χωλότητα άκρου
- ✓ ΑΕΕ
- ✓ Έμφραγμα Μυοκαρδίου
- ✓ Προσβολή μεσεντέριων αγγείων – μεταγευματικό άλγος
- ✓ Οφθαλμική συμπτωματολογία



Gribbons et al, Arthr Care Res 2020

# Κλινική Εξέταση

- ✓ Διαφορά σε περιφερικές σφύξεις ή/ και αρτηριακή πίεση
- ✓ Φυσήματα καρωτίδων, υποκλειδίων ή και άλλων αρτηριών
- ✓ Ακρόαση καρδιάς → παρουσία αορτικού φυσήματος
- ✓ Αρτηριακή Υπέρταση λόγω προσβολής νεφρικών αρτηριών
- ✓ Πνευμονική Υπέρταση από προσβολή της πνευμονικής αρτηρίας
- ✓ Μικροανευρύσματα αμφιβληστροειδούς

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **TAKAYASU ARTERITIS**

**CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA**

- These classification criteria should be applied to classify the patient as having Takayasu arteritis when a diagnosis of medium-vessel or large-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

**ABSOLUTE REQUIREMENTS**

Age ≤ 60 years at time of diagnosis

Evidence of vasculitis on imaging<sup>1</sup>

**ADDITIONAL CLINICAL CRITERIA**

Female sex	+1
Angina or ischemic cardiac pain	+2
Arm or leg claudication	+2
Vascular bruit <sup>2</sup>	+2
Reduced pulse in upper extremity <sup>3</sup>	+2
Carotid artery abnormality <sup>4</sup>	+2
Systolic blood pressure difference in arms ≥ 20 mm Hg	+1

**ADDITIONAL IMAGING CRITERIA**

Number of affected arterial territories (select one) <sup>5</sup>	
One arterial territory	+1
Two arterial territories	+2
Three or more arterial territories	+3
Symmetric involvement of paired arteries <sup>6</sup>	+1
Abdominal aorta involvement with renal or mesenteric involvement <sup>7</sup>	+3

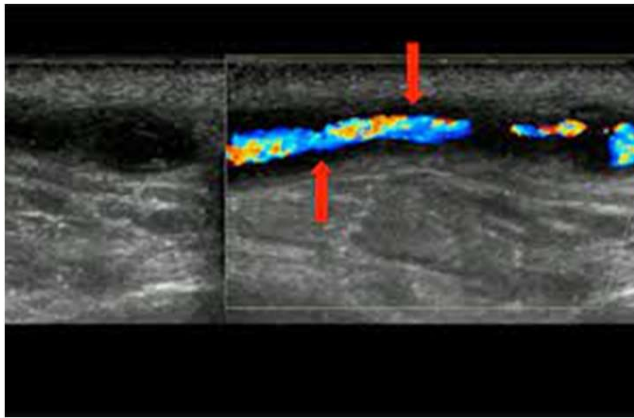
**Sum the scores for 10 items, if present. A score of ≥ 5 points is needed for the classification of TAKAYASU ARTERITIS.**

1. Evidence of vasculitis in the aorta or branch arteries must be confirmed by vascular imaging (e.g., computed tomographic/catheter-based/magnetic resonance angiography, ultrasound, positron emission tomography).
2. Bruit detected by auscultation of a large artery, including the aorta, carotid, subclavian, axillary, brachial, renal, or iliofemoral arteries.
3. Reduction or absence of pulse by physical examination of the axillary, brachial, or radial arteries.
4. Reduction or absence of pulse of the carotid artery or tenderness of the carotid artery.

5. Number of arterial territories with luminal damage (e.g., stenosis, occlusion, or aneurysm) detected by angiography or ultrasonography from the following nine territories: thoracic aorta, abdominal aorta, mesenteric, left or right carotid, left or right subclavian, left or right renal arteries.
6. Bilateral luminal damage (stenosis, occlusion, or aneurysm) detected by angiography or ultrasonography in any of the following paired vascular territories: carotid, subclavian, or renal arteries.
7. Luminal damage (stenosis, occlusion, aneurysm) detected by angiography or ultrasonography involving the abdominal aorta and either the renal or mesenteric arteries.



# Απεικονιστικά Ευρήματα



Υπέρηχος



MRA



CTA



PET-CT



#### Arterial wall characteristics

- Contrast-enhanced MR angiography
- Diffusion-weighted imaging MR angiography
- CT angiography
- Colour Doppler Ultrasound
- Contrast-enhanced ultrasound

#### Arterial anatomy (stenosis/ dilatation)

- CT angiography
- MR angiography
- Colour Doppler Ultrasound



#### Arterial wall metabolic activity

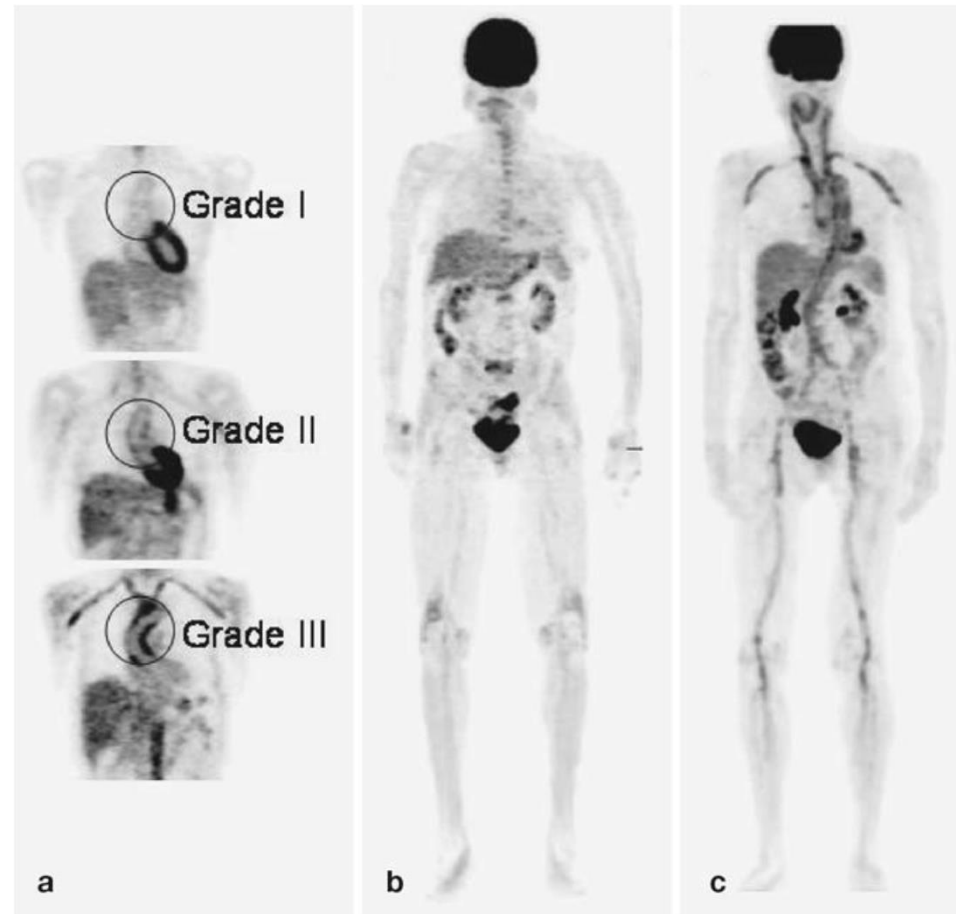
- PET using 18-FDG

### Review and Metaanalysis

- ✓ CDUS → ευαισθησία 81% & ειδικότητα 86%
- ✓ MRA → ευαισθησία 92% & ειδικότητα 92%
- ✓ PET-CT → ευαισθησία 81% & ειδικότητα 74%
- ✓ CTA → ευαισθησία 95% & ειδικότητα 100%

# $^{18}\text{F}$ FDG PET

- $^{18}\text{F}$ FDG-PET –CT → 81% ευαισθησία & 74% ειδικότητα σε μια μεταανάλυση του 2018
- Η πρόσληψη FDG μειώνεται σημαντικά με την χορήγηση θεραπείας
- **Ωστόσο** παρουσιάζονται αποκλίσεις από την κλινική συμπτωματολογία των ασθενών
- Τέλος πρόκληση η διάκριση από την αθηροσκλήρυνση



*Grayson et al, Arthritis Rheumatol 2018*  
*Walter et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005*  
*Van der Geest et al, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2021*

# PETVAS

**Supplemental Table 1:** Calculation of the PET Vascular Activity Score (PETVAS) of Arterial FDG Uptake

Arterial Territory	Qualitative Score
Ascending Aorta	0,1,2,3
Aortic Arch	0,1,2,3
Descending Thoracic Aorta	0,1,2,3
Abdominal Aorta	0,1,2,3
Right Carotid Artery	0,1,2,3
Left Carotid Artery	0,1,2,3
Innominate Artery	0,1,2,3
Right Subclavian Artery	0,1,2,3
Left Subclavian Artery	0,1,2,3

**Note:**

1. To calculate PETVAS: Add the qualitative scores from each of the above specified 9 arterial territories. PETVAS range = 0 to 27.
2. Qualitative visual assessment of FDG uptake is performed in each arterial territory relative to FDG uptake in the liver: 0 = no FDG uptake; 1 = less than liver; 2 = equal to liver; 3 = greater than liver.
3. FDG uptake is not scored within areas of stent or graft placement but can be scored in an arterial territory containing a stent or graft if portions of the native artery can be visualized within the territory.

- ✓ Η FDG-PET διέκρινε επαρκώς την ενεργό αρτηρίτιδα από την ομάδα ελέγχου (ευαισθησία 85%/ ειδικότητα 83%)
- ✓ Ωστόσο, η PET ερμηνεύθηκε ως ενεργός στο 58% των ασθενών σε κλινική ύφεση
- ✓ Σε ασθενείς σε κλινική ύφεση η ενεργός PET συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (45% vs. 11%,  $p=0.03$ ) σε 15 μήνες

# Δείκτες Φλεγμονής

- Η CRP & η ΤΚΕ μπορεί να είναι αρνητικές σε ενεργό νόσο (20-30%), ενώ σε μία μελέτη βρέθηκε αυξημένη ΤΚΕ σε ανενεργό νόσο (44%)
- Η CRP επηρεάζεται αρνητικά σε χορήγηση anti-IL-6
- Αντι-ενδοθηλιακά αντισώματα, IL-6, IL-18 και άλλες παράμετροι έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες αλλά δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη

# Διαγνωστική Προσέγγιση - Διεθνείς Συστάσεις

Σύσταση	EULAR 2018	ACR 2021
Διάγνωση Κρανιακής Προσβολής	US ή MRA	-
Διάγνωση Εξωκρανιακής Προσβολής	US, MRA, CTA, PET-CT	CTA, PET-CT, MRA

## Συστάσεις της EULAR για Απεικόνιση σε Υποψία Αγγειίτιδας Μεγάλων Αγγείων, 2017

MRA ως πρώτη μέθοδος αξιολόγησης σε υποψία Αρτηρίτιδας Takayasu

PET, CTA, Υπέρηχος ως εναλλακτικές μέθοδοι - **ΟΧΙ** Υπέρηχος για θωρακική αορτή/ μειωμένη ευαισθησία

**ΟΧΙ** κλασική αγγειογραφία

MRA, CTA, Υπέρηχος → σε υποψία υποτροπής & για παρακολούθηση ανατομικών αλλοιώσεων

Η αξιοπιστία των μεθόδων εξαρτάται από την ικανότητα & εμπειρία του εκάστοτε εξεταστή

*Hellmich et al, Ann Rheum Dis 2019*  
*Maz et al, Arthr Care & Res 2021*  
*Dejaco et al, Ann Rheum Dis 2018*

# Θεραπεία – Διεθνείς Συστάσεις

Σύσταση	EULAR 2018	ACR 2021	Σχόλιο
Αρχική δόση GC	40-60 mg	1 mg/kg, max 80 mg	-
DMARD	Σε όλους τους ασθενείς!	Σε όλους τους ασθενείς!	-
Εκλογή DMARD	1 <sup>η</sup> ς εκλογής: μη βιολογικά DMARD 2 <sup>η</sup> ς εκλογής: αντι-TNF ή Tocilizumab σε ανθεκτική νόσο	αντι-TNF > Tocilizumab	Σύμφωνα με ACR καλύτερα δεδομένα & εμπειρία με αντι-TNF
Σχήμα Μείωσης GC	15-20 mg/d σε 2-3 μήνες ≤10mg/d στο έτος	Εξατομίκευση	-
ASS ή αντιπηκτικά	Μόνο εάν υπάρχουν άλλες ενδείξεις, ή κατά περίπτωση	Σε στενώσεις καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας	-
Υποτροπή	Μειζων υποτροπή: GC σχήμα εξ' αρχής Ελάσσων υποτροπή: GC στην τελευταία δραστική δόση	-	-
Παρακολούθηση με απεικόνιση	ΌΧΙ, κατά περίπτωση	ΝΑΙ	Σύμφωνα με ACR κίνδυνος αλλοιώσεων αγγείων & σε κλινική ύφεση

*Hellmich et al, Ann Rheum Dis 2019*  
*Maz et al, Arthr Care & Res 2021*

# Συνθετικά DMARDs

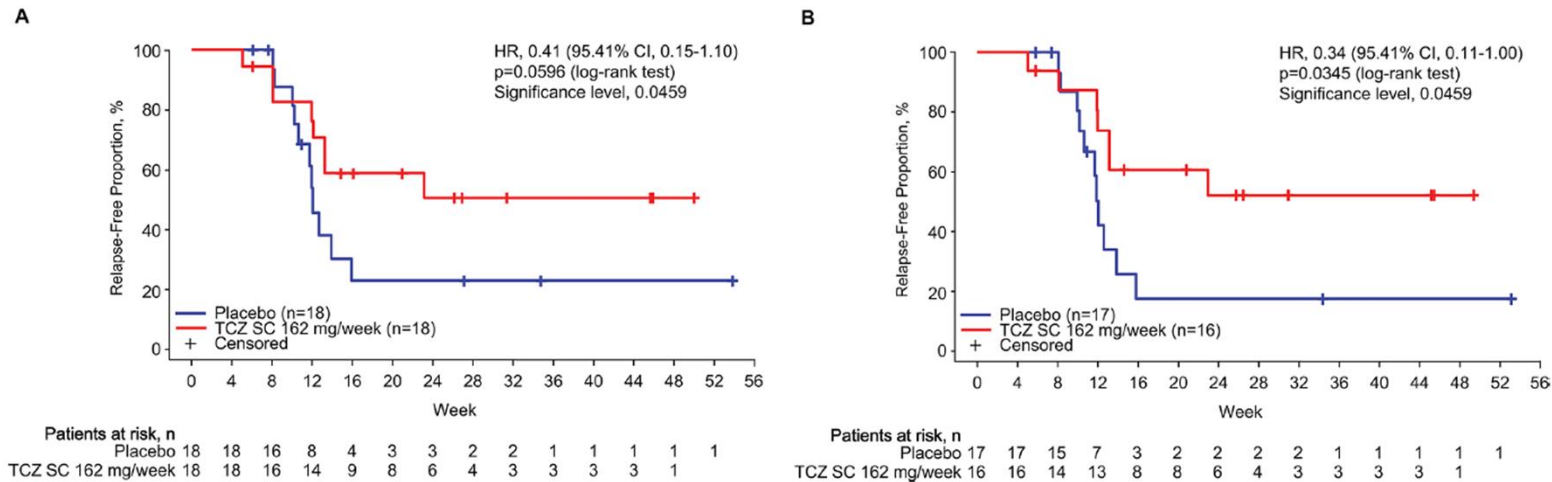
- MTX, MMF, AZA, LEF → σε μη τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα 50-80%
  - ✓ MMF Μεταανάλυση με θετικά αποτελέσματα
  - ✓ MTX παρόμοια με την LEF σε 6-9-12 μήνες (*Wu et al, 2020*)
  - ✓ MTX vs. LEF vs. MMF ισάξια (*Goel et al, EULAR 2022*)
- CYC vs. MTX → ύφεση 71.7% vs. 75% (δεν κατέδειξε ανωτερότητα), αλλά καλύτερη στους ορολογικούς δείκτες και στην πρόσληψη FDG (*Sun et al, Rheumatol Int 2017*).
  - ✓ Αυξημένες ΑΕ, μόνο σαν τελική λύση



# Βιολογικοί Παράγοντες - anti-TNF

- Δεν υπάρχουν RCTs – Τα δεδομένα βασίζονται σε προοπτικές μελέτες και σειρές ασθενών
- Σε **μεταανάλυση** του 2021 με δεδομένα από 19 μελέτες:
  - ✓ τουλάχιστον μερική ύφεση στο 81%
  - ✓ ακτινολογική σταθεροποίηση στο 86%
  - ✓ Υποτροπές στο 32%
  - ✓ Ωστόσο, μεγάλη ανομοιογένεια στα αποτελέσματα των μελετών

# Tocilizumab RCT & Open Label Extension



**Figure 1** Kaplan-Meier curves showing time to relapse\* in the intent-to-treat population (primary endpoint, A) and per-protocol set (sensitivity analysis, B) according to the protocol definition. \*Two or more of five signs of relapse present: objective systemic symptoms, subjective systemic symptoms, elevated inflammation markers, vascular signs and symptoms, ischaemic symptoms. SC, subcutaneous; TCZ, tocilizumab.

- **96-week open label extension** → σχεδόν 50% των ασθενών κατάφεραν να μειώσουν τη δόση πρεδνιζολόνης σε < 0.1.mg/kg/ημέρα.
- Υφέση στο 83%, μείωση υποτροπών και βελτίωση ποιότητας ζωής (SF36)
- Μικρότερες μελέτες → κλινική βελτίωση έως 87%, μείωση πρόσληψης FDG

*Nakaoka et al, Ann Rheum Dis 2018*  
*Nakaoka et al, Rheumatology 2020*

Μεταανάλυση 6 μελετών

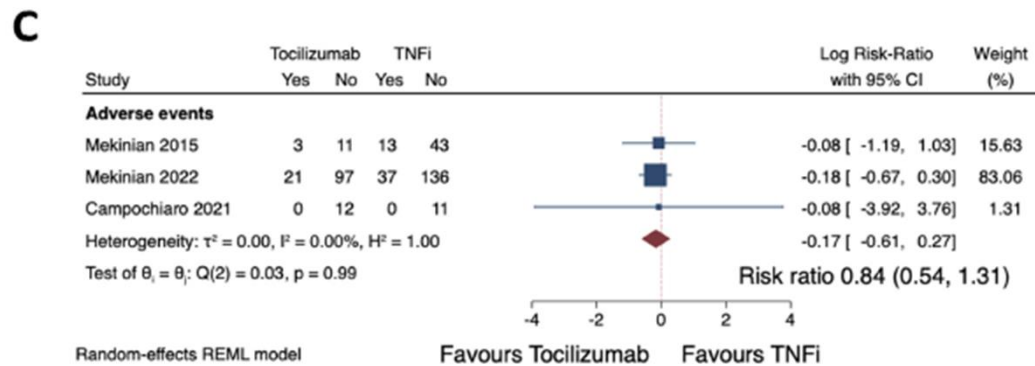
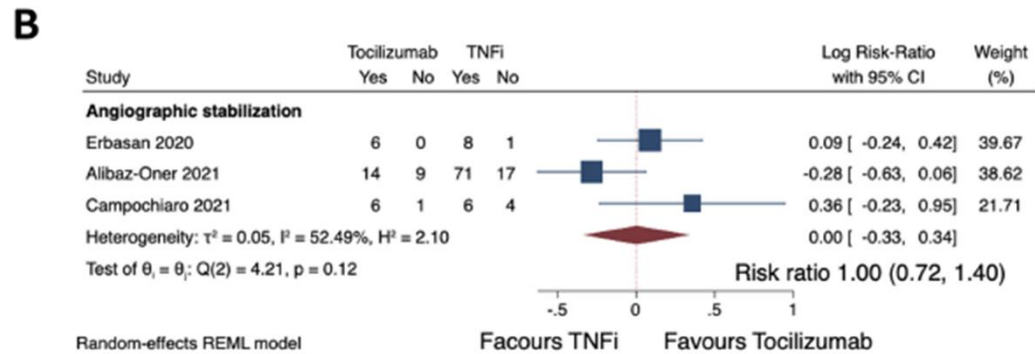
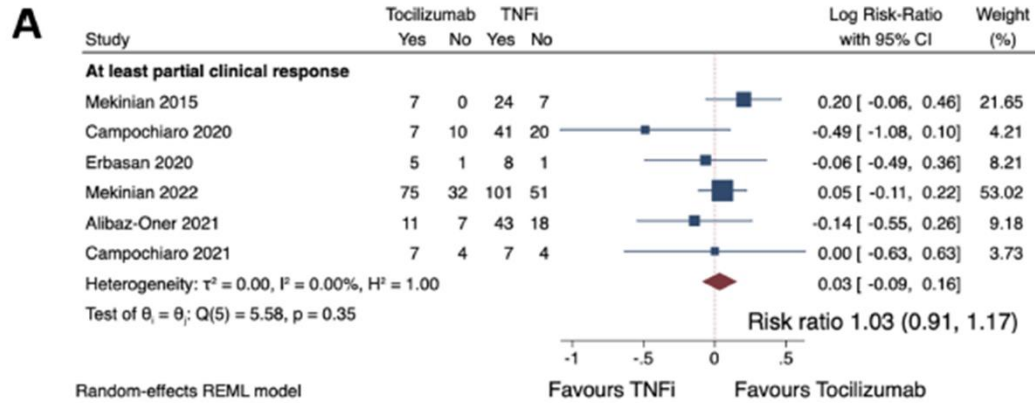


Fig. 2. Meta-analysis of observational studies comparing tocilizumab with TNFi in Takayasu arteritis for A. Clinical response B. Angiographic stabilization C. Adverse events.

# Βιολογικοί Παράγοντες

- **Abatacept** RCT → επιβίωση ελεύθερη υποτροπών στους 12 μήνες 22% vs. 40% placebo
- **Rituximab** → μόνο μελέτες παρατήρησης, συνολικά μερική κλινική ύφεση 68%
  - ✓ Μείωση δόσης GCs στο 76% σε μια μικρή μελέτη παρατήρησης
  - ✓ Ετερογενή αποτελέσματα
  - ✓ Πιθανή χρήση σε ανθεκτική νόσο με αποτυχία λοιπών βιολογικών
- **Ustekinumab** → περιπτώσεις ανθεκτικής Takayasu
- **Tofacitinib** →
  - ✓ Προοπτική μελέτη παρατήρησης 53 ασθενών που έδειξε ανωτερότητα vs. MTX
  - ✓ Προοπτική μελέτη: ίδια ποσοστά ύφεσης με LEF, καλύτερη δυνατότητα tapering GCs και προφίλ ΑΕ

*Somashekar et al, Postgrad Med 2022*  
*Kong et al, Ann Rheum Dis 2021*  
*Wang et al, EULAR 2022*

# Μελέτες εν Εξελίξει

Drug	NCT Identifier	Study Stage
Tofacitinib	NCT05749666	Recruiting
MMF vs. Cyclophosphamide	NCT03096275	Not Recruiting
Ustekinumab	NCT09882072	Not Recruiting
Upadacitinib	NCT04161898	Recruiting
Tofacitinib vs. Adalimumab	NCT05151848	Recruiting

# Takayasu & Χειρουργική Παρέμβαση

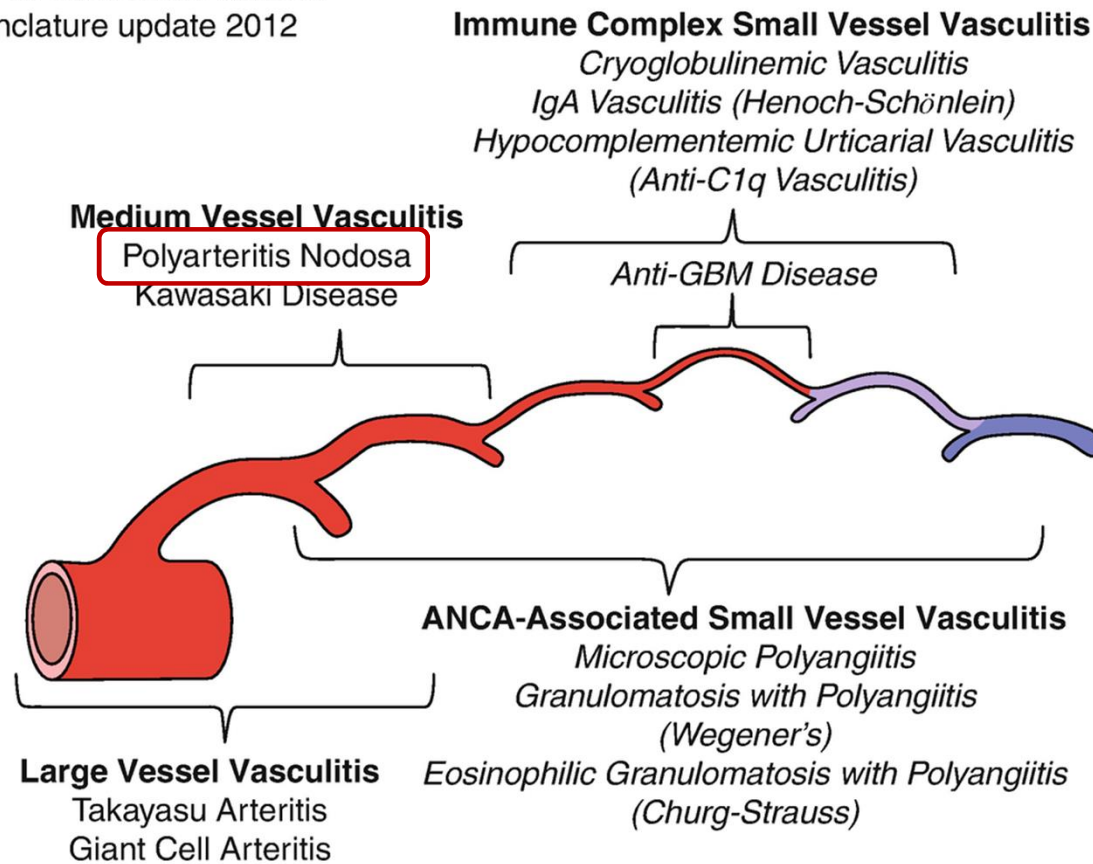
- Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης → μη ελεγχόμενη νεφραγγειακή υπέρταση, ΤΙΑ, χωλότητα άκρου, συγκοπτικά επεισόδια, στηθάγχη, πνευμονική υπέρταση
- Συστήνεται η ριζική χειρουργική παρέμβαση στα ανευρύσματα – σε συντηρητικές παρεμβάσεις πολύ υψηλός κίνδυνος υποτροπών
- Ιδανικά ο ασθενής πρέπει να είναι σε ύφεση της νόσου κατά την επέμβαση
- Σε περιπτώσεις επείγοντος και εγχείρησης σε ενεργό νόσο → περιεγχειρητικά υψηλή δόση κορτικοστεροειδών

*Οζώδης Πολυαρθρίτιδα (PAN)*

## Classification of Vasculitis

Chapel Hill Consensus Criteria  
Nomenclature update 2012

*Μεσαίου & μικρού  
μεγέθους αρτηρίες  
Δεν προσβάλλει τα  
μεγάλα αγγεία,  
αλλά ούτε και τα  
μικρά αγγεία χωρίς  
μυϊκή στιβάδα.*





# Επιδημιολογία & Συσχετίσεις

- Σπανιότατη Νόσος, ειδικότερα μετά την μείωση επίπτωσης της ηπατίτιδας Β
- Επίπτωση 0.9-8/ 10<sup>6</sup>/ έτος – Επιπολασμός 30/10<sup>6</sup>
- Μέση ηλικία 40-50 ετών, εμφανίζεται ωστόσο από την παιδική έως και την 3η ηλικία/ Άνδρες: Γυναίκες → 1,5:1
- Ασαφής Παθοφυσιολογία
- Παλαιότερα υπήρχε πρόβλημα διάκρισης από τις ANCA αγγειίτιδες, ιδιαίτερα μη σαφής διάκριση PAN από MPA σε παλαιότερες μελέτες
- Νεότερα σύνδρομα (DADA2, VEXAS) διαχωρίστηκαν από την κλασική PAN

# Κλινικές Έκδηλώσεις

Table 1. Clinical manifestations of polyarteritis nodosa (PAN).

Manifestation	Prevalence [12,19,20,22]
Constitutional symptoms	71–93%
Arthralgia	30–50%
Peripheral neuropathy	27–74%
Central nervous system	5–33%*
Cutaneous (nodules, purpura, livedo)	50–56%
Renal (hypertension, proteinuria, hematuria)	50%
Gastrointestinal	14–65%
Testicular	17%
Cardiac (pericarditis, cardiomyopathy)	10%
Ophthalmologic (retinal vasculitis, uveitis, scleritis, keratitis)	9%

\*Higher percentage reflects childhood-onset disease. Less than 5% in adults

\*Η πνευμονική προσβολή είναι εξαιρετικά σπάνια – Απαραίτητη η ΔΔ από αγγείιδα μικρών αγγείων

*Springer et al, Post Medicine 2022*

# Δερματική Προσβολή

- ✓ Εμφάνιση στο 50-60% των ασθενών
- ✓ Επώδυνα οζίδια, με κίνδυνο εξέλκωσης
- ✓ πορφύρα, livedo reticularis, livedo racemosa

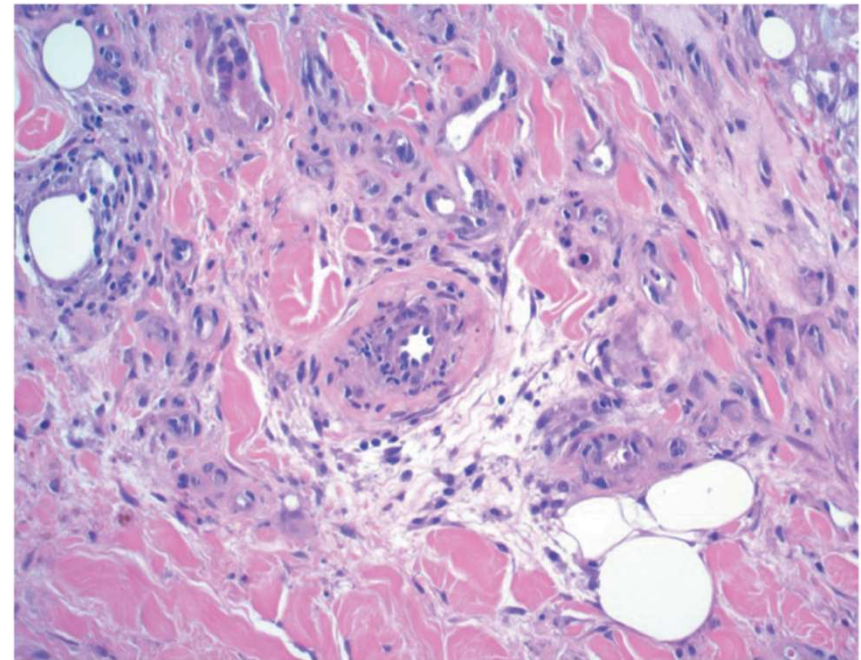
Υποκατηγορία μεμονωμένης δερματικής PAN, η οποία σπανίως εξελίσσεται σε συστηματική



# Διαγνωστική Προσέγγιση - Βιοψία

Επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται μέσω βιοψίας

- Καταστροφική φλεγμονώδης διήθηση από μικτά φλεγμ. κύτταρα των αγγείων μεσαίου μεγέθους, ινιδοειδής νέκρωση, **χωρίς** κοκκιώματα ή γιγαντοκύτταρα
- Σύνηθες δείγμα είναι το δέρμα (τομή ολικού πάχους)
- Σε περίπτωση προσβολής κινητικού νεύρου συστήνεται η λήψη βιοψίας μαζί με τον σύστοιχο μυ, εάν είναι δυνατόν.
- Προτιμώνται ωστόσο τα αισθητικά νεύρα, ώστε να μην υπάρχουν ιατρογενή κινητικά ελλείματα



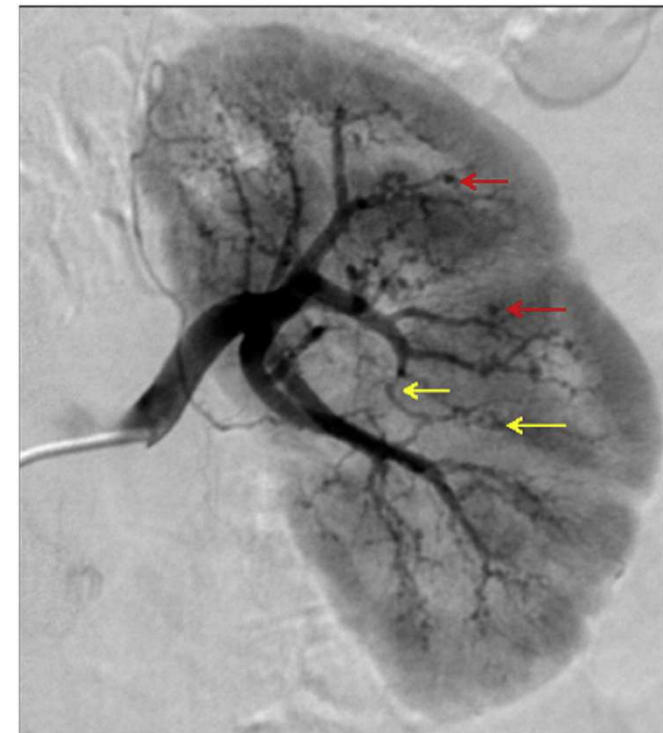
# Διαγνωστική Προσέγγιση - Απεικόνιση

## ➤ Σε περίπτωση αδυναμίας βιοψίας απεικονιστική προσέγγιση

- ✓ Σύσταση ACR για απεικόνιση του κοιλιακού αγγειακού συστήματος, τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την σταδιοποίηση
- ✓ Η επεμβατική αγγειογραφία είναι το gold standard - Μεγαλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση στενώσεων και ανευρυσμάτων
- ✓ Εναλλακτικά CTA ή MRA – Πλεονέκτημα τους είναι η απεικόνιση του τοιχώματος των αγγείων
- ✓ Απεικονιστικά ευρήματα → σακκοειδή ανευρύσματα και στενωτικές εστίες στις μεσεντέριες, ηπατικές και νεφρικές αρτηρίες και στους κλάδους αυτών.

## ➤ Άλλα ευρήματα

- ✓ αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
- ✓ ευρήματα συμβατά με ασύμμετρη αξονική περιφερική νευρική προσβολή



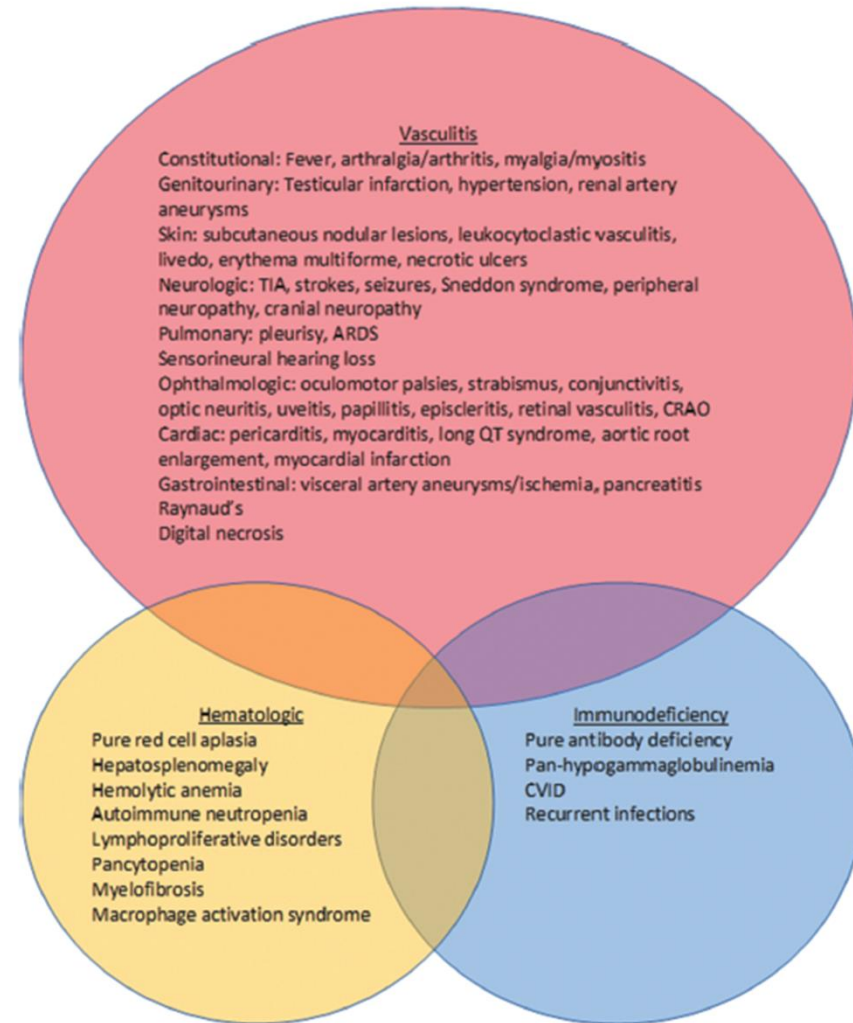


# Διαφορική Διάγνωση

<u>Non-infectious Mimics</u>	<u>Infectious</u>
Atherosclerosis Embolic disease Thrombotic disorders (e.g. CAPS) FMD Ergotism Radiation fibrosis Necrotic arachnidism Malignant atrophic papulosis (Degos disease/syndrome) Segmental arterial mediolysis (SAM) Malignant hypertension <b>Left atrial myxoma</b>	Infective endocarditis Mycotic aneurysm with distal embolization Hepatitis B or C HIV
	<u>Other forms of vasculitis</u>
	ANCA vasculitis (GPA, MPA, EGPA) IgA vasculitis (formerly HSP) Cryoglobulinemic vasculitis Drug induced vasculitis Vasculitis secondary to connective tissue disease <b>DADA2, VEXAS</b>

# DADA2

- ✓ Έλλειψη της δεαμινάσης της αδενοσίνης 2
- ✓ Αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος με ποικιλία φαινοτύπων
- ✓ Μετάλλαξη του γονιδίου ADA2 (adenosine deaminase 2) ή CECR1 οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας του ενζύμου → αύξηση λειτουργικότητας ουδετεροφίλων, της ΝΕΤωσης και των ενδοθηλιακών κυττάρων, αύξηση των naïve B cells, των M1 μακροφάγων και του μονοπατιού της της ιντερφερόνης 1.
- ✓ Βασική διαφορά από PAN: ΑΕΕ (κενοτοπιώδη έμφρακτα), νεαρή ηλικία, θετικό οικογενειακό Ηx.
- ✓ Συνύπαρξη αιματολογικών διαταραχών και ανοσοκαταστολής (συνήθως ήπιας).
- ✓ Διάγνωση με μέτρηση δραστηριότητας του ενζύμου ΚΑΙ με γενετικό έλεγχο



# VEXAS

Vacuoles, E1 Enzyme, X linked, Autoinflammatory Syndrome

## (A) Chondritis



Relapsing polychondritis  
Auricular chondritis  
Nasal chondritis

## (B) Dermatologic manifestation



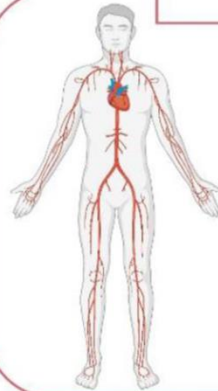
Sweet's syndrome  
Erythema, nodule, papule  
Erythema nodosum  
Neutrophilic dermatosis

## (C) Hematologic disorder



Myelodysplastic syndrome  
Macrocytic anemia  
Multiple myeloma  
Monoclonal gammopathy of undetermined significance  
Vacuoles in hematopoietic precursors

## (D) Vasculitis



Large-vessel vasculitis  
Giant cell arteritis  
Medium-vessel vasculitis  
Polyarteritis nodosa  
Small-vessel vasculitis  
Leukocytoclastic vasculitis  
Immunoglobulin A vasculitis  
ANCA-associated vasculitis

*Watanabe et al, Frontiers in Medicine 2022*



# Ειδικές κατηγορίες – HBV σχετιζόμενη PAN

- Αρχικά 35-50% των ασθενών με PAN ήταν θετικοί για HBV, πλέον μόνο περίπου 5%
- Εμφανίζεται στο 1-5% των ασθενών με ηπατίτιδα Β
- Βασικός παθογενετικός μηχανισμός
  - ✓ Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα με περίσσεια HBV αντιγόνων
  - ✓ Πιθανός παθογενετικός ρόλος του HBeAg
- Η PAN εμφανίζεται σε όλα τα στάδια της λοίμωξης.
  - ✓ συνηθέστερα εμφανίζεται στην αρχή της λοίμωξης (1<sup>οι</sup> 6 μήνες)
  - ✓ Σε περίπου 50% των ασθενών φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων
- Χωρίς σημαντικές διαφορές από την ιδιοπαθή PAN – Ωστόσο:
  - ✓ Πιο βαριά προσβολή ΓΕΣ, ορχίτιδα, κακοήθης υπέρταση, PNP και καρδιακή συμμετοχή
  - ✓ Λιγότερες υποτροπές αλλά υψηλότερη συνολικά θνητότητα

# Πρόγνωση

- Επιβίωση 88% στην πενταετία - Υποτροπή 10% στο έτος έως 25% στην πενταετία
- Προγνωστικό εργαλείο Five-Factor Score (FFS) →  $\geq 1$  ισοδυναμεί με μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας
  - ✓ Προσβολή καρδιάς, ΓΕΣ, νεφρών (creatinin $>1.6$ , protein $>1g$ ), ΚΝΣ

## ➤ FFS Revisited

Parameter	PAN		MPA		CSS		WG		Global 2009 FFS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age	1.04 (1.02–1.06)	<0.001	1.05 (1.02–1.08)	0.001	1.04 (1.01–1.07)	0.01	1.03 (1.01–1.06)	0.001	1.1 (1.02–1.15)	0.001
Renal insufficiency*	1.4 (0.7–2.9)	0.09	2.6 (1–6)	0.055	1.1 (0.7–9)	0.09	3.6 (1.8–7)	0.001	1.8 (1.3–2.6)	0.001
Gastrointestinal signs	3 (1.9–5.6)	0.003	1.1 (0.4–2.7)	0.82	0.6 (0.5–2)	0.49	0.9 (0.8–3)	0.88	1.7 (1.3–2.4)	0.01
Cardiac insufficiency	1.8 (0.98–3)	0.06	1.1 (0.5–2)	0.51	2.8 (1.2–5.9)	0.02	2 (1–4)	0.06	1.6 (1.1–2.2)	0.005
ENT manifestations	1.3 (0.4–4)	0.58	0.46 (0.2–1.6)	0.28	0.3 (0.15–0.9)	0.03	0.4 (0.2–0.8)	0.01	0.64 (0.44–0.9)	0.01
Neurologic signs	1.5 (0.7–3)	0.29	1.8 (0.7–4)	0.2	0.7 (0.2–1.8)	0.4	1 (0.6–2)	0.8	0.9 (0.8–1.9)	0.2

\*Κρεατινίνη  $\geq 150$   $\mu\text{mol/L}$  (1.7 mg/dl)

Guillevin et al, *Medicine* (Baltimore) 2011













## Recommendation

# EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

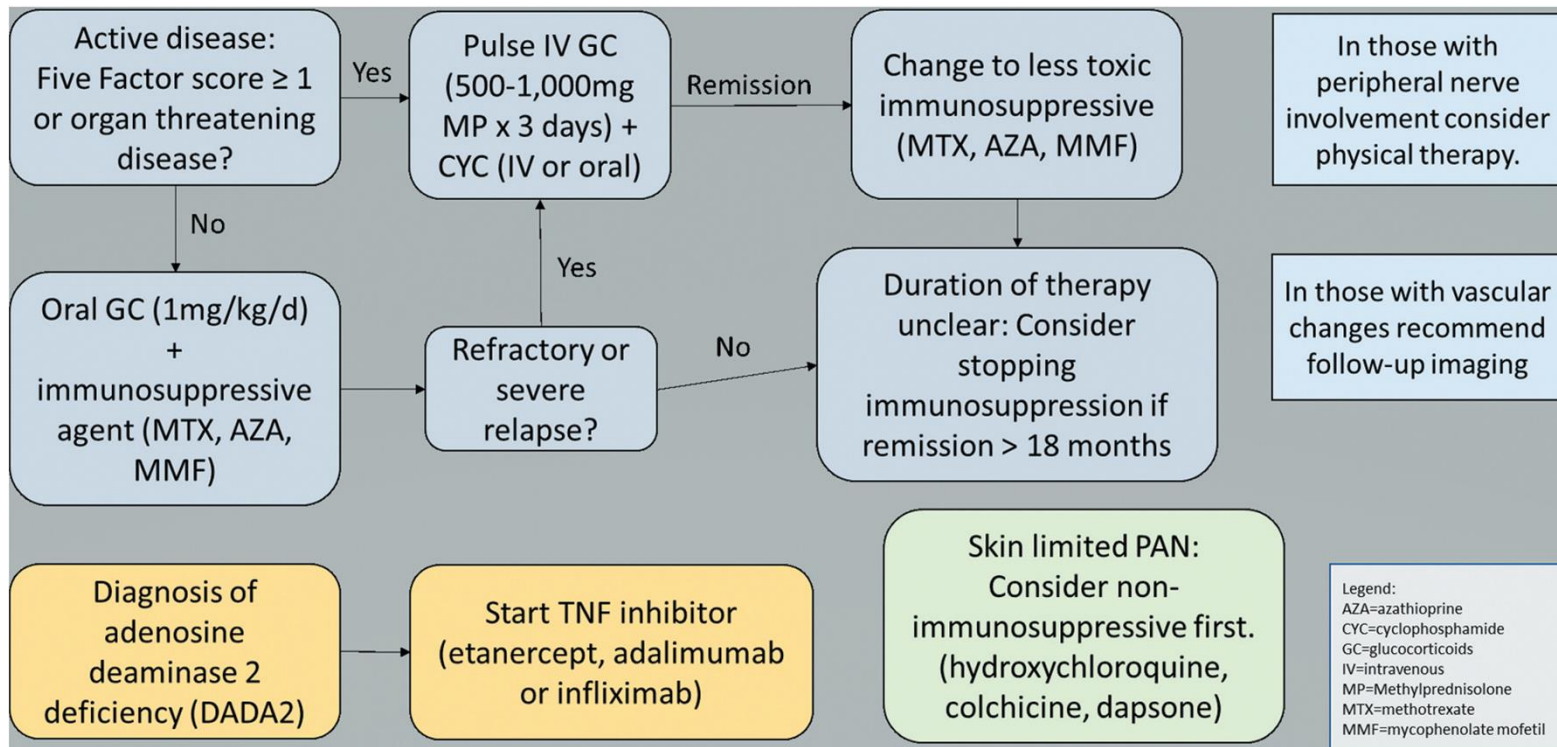
C Mukhtyar,<sup>1</sup> L Guillevin,<sup>2</sup> M C Cid,<sup>3</sup> B Dasgupta,<sup>4</sup> K de Groot,<sup>5</sup> W Gross,<sup>6</sup> T Hauser,<sup>7</sup> B Hellmich,<sup>8</sup> D Jayne,<sup>9</sup> C G M Kallenberg,<sup>10</sup> P A Merkel,<sup>11</sup> H Raspe,<sup>6</sup> C Salvarani,<sup>12</sup> D G I Scott,<sup>13</sup> C Stegeman,<sup>10</sup> R Watts,<sup>14</sup> K Westman,<sup>15</sup> J Witter,<sup>16</sup> H Yazici,<sup>17</sup> R Luqmani,<sup>1</sup> for the European Vasculitis Study Group

*Ann Rheum Dis 2009*

## 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa

Sharon A. Chung,<sup>1</sup> Mark Gorelik,<sup>2</sup> Carol A. Langford,<sup>3</sup> Mehrdad Maz,<sup>4</sup>  Andy Abril,<sup>5</sup> Gordon Guyatt,<sup>6</sup> Amy M. Archer,<sup>7</sup> Doyt L. Conn,<sup>8</sup>  Kathy A. Full,<sup>9</sup> Peter C. Grayson,<sup>10</sup>  Maria F. Ibarra,<sup>11</sup> Lisa F. Imundo,<sup>2</sup> Susan Kim,<sup>1</sup> Peter A. Merkel,<sup>12</sup>  Rennie L. Rhee,<sup>12</sup>  Philip Seo,<sup>13</sup> John H. Stone,<sup>14</sup>  Sangeeta Sule,<sup>15</sup>  Robert P. Sundel,<sup>16</sup> Omar I. Vitobaldi,<sup>17</sup> Ann Warner,<sup>18</sup> Kevin Byram,<sup>19</sup> Anisha B. Dua,<sup>7</sup> Nedaa Husainat,<sup>20</sup>  Karen E. James,<sup>21</sup> Mohamad Kalot,<sup>22</sup>  Yih Chang Lin,<sup>23</sup> Jason M. Springer,<sup>4</sup>  Marat Turgunbaev,<sup>24</sup> Alexandra Villa-Forte,<sup>3</sup> Amy S. Turner,<sup>24</sup>  and Reem A. Mustafa<sup>25</sup> 

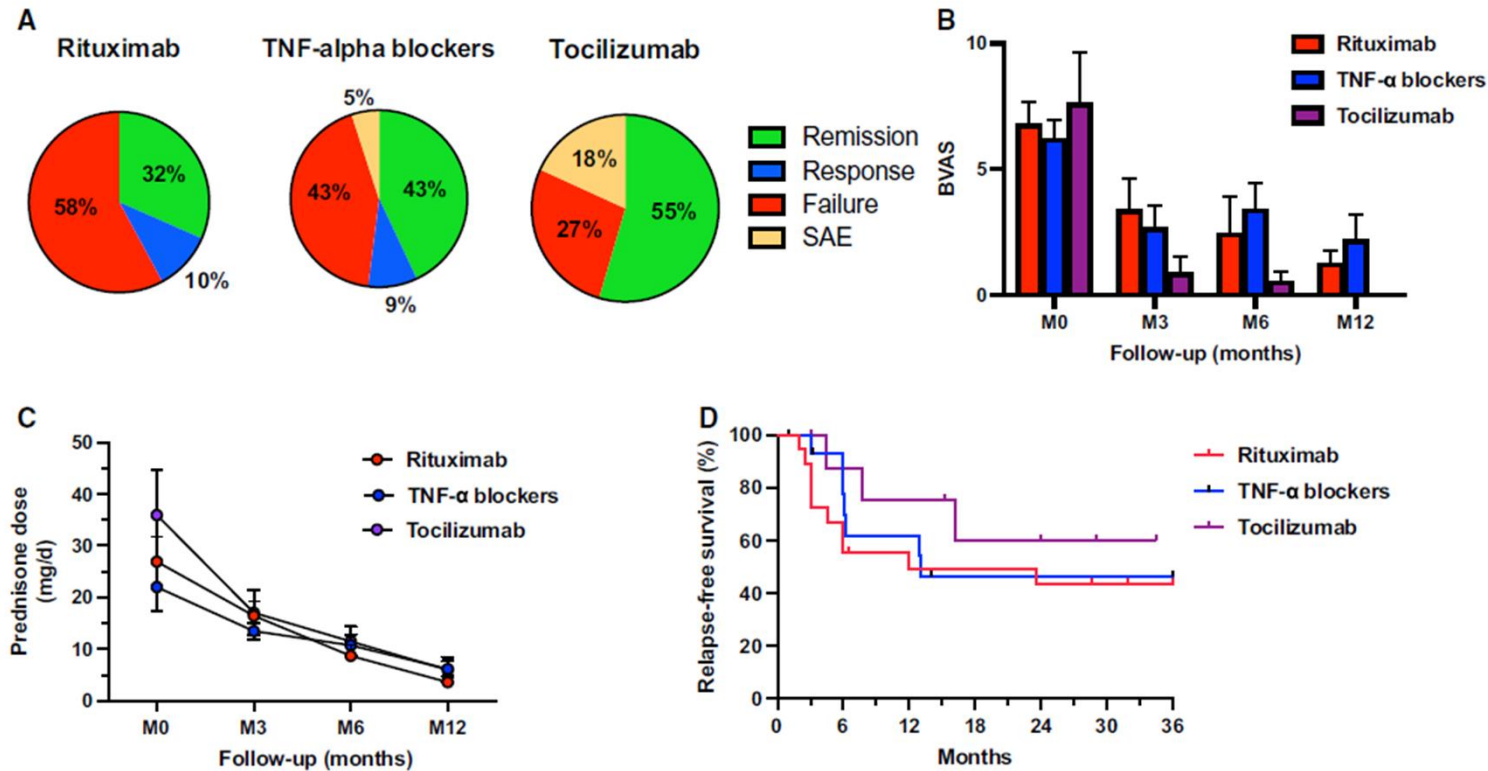
# Θεραπεία



*Lin et al, ACR Open Rheumatol 2021  
 Chung et al, Arthr Care & Res, 2021  
 Mukhtyar et al, Ann Rheum Dis 2009*



# Βιολογικοί Παράγοντες & Ανθεκτική PAN



(A–C) Patients with PAN were assessed for overall response (A), evolution of the BVAS (B) and prednisone dose (C) after rituximab (RTX), TNF- $\alpha$  blockers or tocilizumab (TCZ) initiation. Values are the mean (s.e.m.). SAE: treatment discontinuation due to adverse events. (D) Relapse-free survival rates according to treatment received.

# Θεραπεία -HBV σχετιζόμενη PAN

- Όχι αντιμετώπιση όπως στην κλασική PAN - απαραίτητος ο ρόλος της αντιιικής αγωγής
- Έχουν προταθεί διάφοροι συνδυασμοί:
  - ✓ συνδυασμός αντιικών
  - ✓ Αντιικά + κορτικοστεροειδή
  - ✓ αντιική αγωγή + πλασμαφαίρεση
  - ✓ **τριπλή αγωγή με σύντομη χορήγηση κορτικοστεροειδών για 2 εβδομάδες και ακολούθως αντιική αγωγή & πλασμαφαίρεση**

*Mazzaro et al, J Clin Medicine, 2022*  
*Trepo et al, J Autoimmun 2001*  
*Guillevin et al, Medicine 2005*



Ευχαριστώ  
για την  
προσοχή  
σας