

POZVANA PREDAVANJA / INVITED SPEAKERS USMENA PRIOPĆENJA / ORAL COMMUNICATIONS

NOVE SPOZNAJE U PATOGENEZI VASKULITISA NEW INSIGHTS INTO THE PATHOGENESIS OF VASCULITIS

Jasminka Milas-Ahić^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu sustavnih autoimunih bolesti čije je zajedničko obilježje upalni proces i posljedična nekroza stjenke krvnih žila. Boljim razumijevanjem patogeneze te razvojem novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti mijenjale su se spoznaje o vaskulitisima. što je dovelo do uvođenja novih entiteta i skupina te naposljetku nove klasifikacije vaskulitisa predložene na skupu u Chapel Hillu 2012.godine. Otkrićem patogenetskog značenja antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA) izdvojena je posebna skupina vaskulitisa povezanih s protutijelima ANCA (AAV, engl. ANCA-associated vasculitis). Slično drugim sustavnim autoimunim bolestima, AAV se može razviti kod bolesnika s genetskom predispozicijom izloženih okolišnim čimbenicima (infekcije, lijekovi). Cjelogenomska istraživanja povezanosti su pokazala kako polimorfizmi MHC klase II mogu utjecati na razvoj određenih anti-neutrofilnih citoplazmatskih protutijela. Nađena je snažna povezanost PR3-ANCA s HLA-DP regijom te MPO-ANCA s HLADQ regijom, međutim nije nađena povezanost s kliničkim fenotipom AAV. Patogenetska uloga ANCA se pokazala ključnom u patogenezi vaskulitisa, budući da ANCA potiče naglašenu aktivaciju neutrofila koji zatim otpuštaju upalne citokine, reaktivne metabolite kisika (ROS) i proteolitičke enzime. Nadalje, djeluje i na povećanje adhezije neutrofila i aktiviranje alternativnog puta komplementa stvaranjem C5a koji privlači još više neutrofila i dodatno potiče upalni proces. Prekomjernim aktiviranjem neutrofila, ANCA inducira stvaranje neutrofilnih izvanstaničnih zamki (tzv. NET-ovi, prema engl. neutrophil extracellular traps). Iako su NET-ovi bitni elementi urođene imunosti, njihovo prekomjerno stvaranje oštećuje male krvne žile, djeluje protrombotski, a mogu dodatno poticati stvaranje samih ANCA što čini začarani ciklus stvaranja NET-a i ANCA te podržavanje vaskularnog oštećenja. Dosadašnje spoznaje o patogenezi ovih bolesti otkrile su značajnu ulogu ANCA i neutrofila kao posrednika ozljede, poremećaj regulacije sustava komplementa te ulogu T i B stanica što je pomoglo u pronalasku novih terapijskih ciljeva s manje neželjenih toksičnih učinaka i boljim ishodima liječenja.

Ključne riječi: vaskulitis; ANCA; patogeneza

Keywords: vasculitis; ANCA; pathogenesis

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNICIMA SA SUMNJOM NA VASKULITIS MALIH ŽILA DIAGNOSTIC APPROACH TO PATIENTS WITH SUSPECTED SMALL VESSEL VASCULITIS

Melanie-Ivana Čulo¹, Jadranka Morović-Vergles²

¹Klinička bolnica Dubrava

²Klinička bolnica Dubrava

Osnovno obilježje svih oblika vaskulitisa je prisustvo upale u stjenci krvnih žila uz posljedično oštećenje. S obzirom na brojna klinička obilježja bolesti, ovisno o veličini krvne žile koja je zahvaćena i organu koji je zahvaćen, ne postoji jednostavan algoritam u evaluaciji bolesnika kod kojih sumnjamo na bolest. Kod vaskulitisa malih krvnih žila upalom su primarno zahvaćene kapilare, venule i arteriole, te se zbog navedenog bolest često prezentira palpabilnom purpurom, nekrotizirajućim glomerulonefritisom i plućnim kapilaritisom, međutim postoje i brojne druge manifestacije bolesti ovisno o organu koji je zahvaćen. Razlikujemo vaskulitise malih krvnih žila

vezane uz prisustvo protutijela na citoplazmu neutrofila gdje biopsijom ne nalazimo imune depozite u npr. glomerulima (pauci-imuni glomerulonefritis) te skupinu vaskulitisa posljedično stvaranju i odlaganju imunih kompleksa u stjenci krvnih žila. S obzirom na zahvaćanje malih krvnih žila osnova u dijagnozi je biopsija i patohistološki dokaz upale stjenke krvne žile organa koji je zahvaćen. Dijagnoza se postavlja detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom, određivanjem antitijela (uključujući antinuklearna protutijela te protutijela na citoplazmu neutrofila), određivanjem markera B i C hepatitisa, komponenti komplementa, imunoglobulina, krvne slike, jetrenih transaminaza, serumskog kreatinina, pregledom sedimenta urina uz slikovne metode (prvenstveno CT pluća visoke rezolucije) te potvrda dijagnoze biopsijom zahvaćenog organa kao što je to koža, pluća ili bubrež. Mjesto biopsije je individualizirano prema dostupnosti i mogućnosti bolesnika da podnese pretragu.

Ključne riječi: vaskulitisi malih krvnih žila; protutijela na citoplazmu neutrofila; antinuklearna protutijela; biopsija bubrega; BAL

Keywords: small vessel vasculitis; antibodies to neutrophil cytoplasm; antinuclear antibodies; kidney biopsy; BAL

TERAPIJSKI PRISTUP VASKULITISIMA MALIH KRVNIH ŽILA A THERAPEUTIC APPROACH TO SMALL BLOOD VESSEL VASCULITIS

Dijana Perković

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Split, Split

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu bolesti kojima je glavno obilježje upalno zbivanje stjenke krvne žile. Proces može zahvatiti bilo koji dio stjenke krvne žile, a upalni infiltrat sadržava brojne stanice uključujući neutrofile, eozinofile, limfocite i plazma stanice. Zbog lakše kliničke orijentacije često se u praksi koristi termin vaskulitis “malih”, “srednjih” ili “velikih” krvnih žila. U vaskulitise malih krvnih žila ubrajaju se, pored ANCA (antineutrofilna citoplazmatska antitijela) pozitivnih vaskulitisa, Henoch-Schonlain purpura (odnosno IgA vaskulitis), krioglobulinemički vaskulitis i leukocitoklastički vaskulitis.

ANCA pozitivni vaskulitisi imaju zajednička klinička, serološka i patohistološka obilježja što podrazumijeva i zajedničke terapijske protokole. Liječenje ovisi o težini bolesti i zahvaćenosti organskih sustava. Temelj terapije su glukokortikoidi, ciklofosamid i azatioprin, a provodi se kroz dvije faze: indukcijsku čiji cilj je postizanje remisije bolesti i terapiju održavanja s ciljem održavanja remisije. No, u teškim refraktornim oblicima i povratu bolesti, uz visoke doze glukokortikoida učinkovitim se pokazao rituximab. Dostupnost širokog spektra drugih bioloških lijekova kao što su antitijela usmjerena na tumor nekrotizirajući faktor α , (anti-TNF- α) abatacept, alemtuzumab također može poboljšati ishod liječenja u refraktornoj bolesti. Na raspolaganju su i imunoglobulini, mikorfenolat mofetil i leflunomid.

Liječenje idiopatskog krioglobulinemičkog vaskulitisa ovisi o težini kliničke slike i zahvaćenosti ciljnih organa, a uključuje imunosupresivne lijekove poput ciklofosamida, metotreksata te plazmaferezu i rituksimab.

Dio bolesnika s Henoch-Schonlein purpurom (IgA vaskulitisom) zahtijeva primjenu glukokortikoida posebice kod bolova u trbuhu i bubrežne bolesti. U težim oblicima bubrežne bolesti potrebno je dodati ciklofosamid, azatioprin ili mikorfenolat mofetil.

Ključne riječi: vaskulitis malih krvnih žila; ANCA udružen vaskulitis; liječenje

Keywords: small blood vessel vasculitis; ANCA-associated vasculitis; treatment

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP VASKULITISIMA VELIKIH KRVNIH ŽILA DIAGNOSTIC APPROACH TO THE LARGE VESSEL VASCULITIDES

Marko Barešić

Klinički bolnički centar Zagreb

Vaskulitisi velikih krvnih žila, kroničnom idiopatskom granulomatoznom upalom zahvaćaju žile velikog kalibara – aortu s njezinim ograncima. Uključuju dva entiteta: gigantocelularni i Takayasuv arteritis. Do konačne dijagnoze dolazi se isključivanjem drugih puno češćih stanja i dijagnoza (per exclusionem). Dijagnostički postupak uključuje: uzimanje anamnestičkih podataka, kliničkog statusa (uključujući i status palpabilnih perifernih krvnih žila), laboratorijske pretrage, slikovne metode i biopsiju te patohistološki nalaz. Točno definirani, krono-

loški poredani anamnestički podaci mogu razjasniti početak bolesti te utvrditi tijek i stupanj aktivnosti bolesti. Klinički pregled po regijama je važan radi utvrđivanja zahvaćenosti po organskim sustavima što uvjetuje daljnju obradu i liječenje. Vaskularni status je izrazito bitan, a može biti narušen u obliku postojanja nepalpabilnog perifernog pulsa, klaudikacije ekstremiteta i čeljusti, sljepoočnih glavobolja, naglog gubitka vida, te ostalih nespecifičnih simptoma. Posebnu pozornost treba posvetiti auskultaciji vaskularnih šumova koji mogu upućivati na stenoze krvnih žila. Među preporučene laboratorijske pretrage ubrajamo paletu rutinskih nalaza kao što su parametri akutne upale (SE i CRP), krvna slika, biokemijski markeri, urin (sediment i 24h urin), te različita protutijela koja nisu specifična za vaskulitise velikih krvnih žila. Uzimanje promijenjenog tkiva za patohistološku analizu i dalje je zlatni standard. Najčešće se radi o tkivu sljepoočne arterije, koja je najdostupnija kod sumnje na vaskulitis velikih krvnih žila. U dijagnostičkom algoritmu prilikom sumnje na vaskulitise koriste se razne slikovne metode radi prikaza inflamiranih velikih krvnih žila. Te metode uključuju konvencionalni CD, klasičnu digitalnu subtrakcijsku angiografiju, CT i MR angiografiju. U zadnje vrijeme koriste se i moderniji vidovi dijagnostike – funkcij-sko-morfološka metoda PET/CT.

Brojne od tih metoda koriste se za postavljanje dijagnoze ali i za praćenje uspješnosti liječenja i mogućih komplikacija tokom vremena.

Ispravno kombiniranje invazivnih i neinvazivnih metoda vodi do postavljanja točne dijagnoze te pravovremene primjene adekvatne diferentne medikamentozne terapije što smanjuje mogućnost pojave kratkoročnih i dugoročnih posljedica i komplikacija.

Ključne riječi: vaskulitisi; velik krvne žile; dijagnostika

Keywords: vasculitides; large vessels; diagnostics

PRIMARNI VASKULITIS SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM VASCULITIS

Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava

Primarni vaskulitis središnjeg živčanog sustava (PVSŽS) rijetka je i teška bolest ograničena na središnji živčani sustav. Etiologija bolesti nije poznata, ali se smatra da uslijed interakcije između više endogenih i okolišnih čimbenika dolazi do aktivacije imunskog sustava i upalne infiltracije stjenki malih odnosno srednje velikih krvnih žila. Kao posljedica nastaju vaskularna oštećenja koja uzrokuju ishemijske ili hemoragične promjene na mozgu. Bolest se većinom dijagnosticira kod osoba srednje životne dobi sa prisutnim neurološkim simptomima, a koje u anamnezi uglavnom nemaju rizične čimbenike za kardiovaskularne bolesti. Iako ne postoji karakteristična klinička slika većina bolesnika ima glavobolju i poremećaj kognitivnih funkcija. Česti su i žarišni neurološki ispadi (hemipareza, dizartrijska afazija, smetnje vida), encefalopatija ili epileptički napadaji. U rijetkim slučajevima moguća je zahvaćenost leđne moždine.

Za dijagnozu bolesti važan je multidisciplinarni pristup jer je važno povezati kliničku sliku s analizom likvora i slikovnim metodama (MR angiografija ili klasična angiografija). U slučaju kliničke ili slikovne dvojbe potrebno je napraviti tkivnu biopsiju kojom se dokazuje prisustvo karakterističnih patohistoloških promjena. Laboratorijski nalazi kao i nalazi imunoloških pretraga najčešće su uredni. Diferencijalna dijagnostika PVSŽS je široka i uključuje različite neurološke, zarazne, vaskularne, maligne i hematološke bolesti. Kod bolesnika koji imaju sistemske simptome/znakove, povišene upalne biljege ili specifična protutijela potrebno je isključiti sekundarni oblik vaskulitisa odnosno prisustvo drugih bolesti-najčešće sistemskih bolesti vezivnog tkiva ili sistemskih vaskulitisa te ih liječiti sukladno osnovnoj bolesti. Liječenje PVSŽS temelji se na primjeni imunosupresivnih lijekova. U indukcijskoj fazi obično se koriste pulsne doze glukokortikoda i ciklofosamid, dok se u terapiji održavanja najčešće primjenjuju azatiopirin, metotreksat i mofetil mikofenolat. Sve je više podataka i o učinkovitosti bioloških lijekova (rituksimab, TNF alfa inhibitori).

Ključne riječi: vaskulitis; središnji živčani sustav

Keywords: vasculitis; central nervous system

GIANT CELL ARTERITIS – FAST TRACK PATHWAY ARTERITIS DIVOVSKIH STANICA – PUT BRZE OBRADE

Alojzija Hočevar

Department of Rheumatology, UMC Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Giant cell arteritis (GCA) represents the most common systemic vasculitis over age of 50 years in Western countries, affecting aorta and its primary branches (1, 2). Symptoms and signs of GCA are heterogeneous, and result from tissue/organ ischemia due to vessel inflammation, and from systemic inflammation (3). Due to severe ischemic complications (such as permanent vision loss or ischemic stroke), GCA represents medical emergency. Nevertheless, a meta-analysis of 16 studies showed a mean diagnostic delay of two months (or even longer in case of absent cranial symptoms) (4). To prevent ischemic complications, and to improve long-term patient outcome, both an increased awareness of GCA, and a faster diagnostic procedure are needed. With the fast track pathway and the implementation of imaging (mainly vascular ultrasound), timely diagnosis and treatment are nowadays feasible (5). Indeed, studies evaluating the fast track vs. conventional GCA diagnostic procedure demonstrated not only a decrease of permanent vision loss in GCA, but also a cost effectiveness of such approach (6, 7).

References:

1. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454–61.
2. Pucelj NP, Hočevar A, Ješe R, et al. The incidence of giant cell arteritis in Slovenia. *Clin Rheumatol. Clin Rheumatol.* 2019;38(2): 285–90.
3. Sammel AM, Fraser CL. Update on giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:520–7.
4. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J. Diagnostic delay for giant cell arteritis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017;28;15(1):120.
5. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–43.
6. Hočevar A, Rotar Z, Ješe R, et al. Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis: A Prospective Longitudinal Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3210.
8. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(1):66–70.

Keywords: giant cell arteritis; diagnosis; treatment

Ključne riječi: arteritis divovskih stanica; dijagnoza; liječenje

BEHÇET'S DISEASE: CURRENT EVIDENCE BEHÇETOVA BOLEST: SADAŠNJI DOKAZI

Armen Yuri Gasparyan

*Departments of Rheumatology and Research and Development, Dudley Group NHS Foundation Trust (Teaching Trust of the University of Birmingham, UK), Russells Hall Hospital, Dudley, West Midlands, UK
E-mail: a.gasparyan@gmail.com*

Behçet's disease (BD) is an (auto)inflammatory disorder with recurrent oral and genital aphtha, uveitis, skin disorders, and other organ affections. BD is viewed as a venous thrombosis model. The revised Chapel Hill Consensus conference categorized BD as a variable vessel vasculitis (2012).

A snapshot analysis of Scopus data points to a steadily increasing publication activity in this field, with a total of approximately 15,000 articles in 1946-2019. The evidence on BD has been mostly accumulated by Turkish, Japanese, Korean and Iranian authors who have published in a number of indexed rheumatology journals. Up to now, the most cited item in this field is the article on diagnostic criteria from the International Study Group for BD (1990). The top three articles, tagged with the term "BD", relate to colchicine, thrombosis, and aneurysm. Most studies are case reports, and some are trials of variable quality.

Observational studies have explored the role of neutrophils in vascular lesions and severe course of BD (leukocytoclastic vasculitis associated with HLA B51). There is evidence to associate local application of penicillin with its effect on *Streptococcus sanguis* and healing of oral ulcers. The thrombogenesis in BD is poorly understood, although a series of studies point to the role of platelet activation and many other prothrombotic factors. Laboratory findings of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios can be used to monitor the course of BD.

Clinical manifestations are helpful for diagnosing BD in endemic regions across the ancient Silk Route. A clinical approach and focus on venous thromboses can be helpful for diagnosing BD in non-endemic countries. The empirical treatment approaches are varied widely, from colchicine to biologic therapies. The management is currently guided by the EULAR recommendations (2008 and 2018). Further studies are warranted to clarify the efficiency of colchicine and biologics.

Keywords: Behçet's disease; thrombosis; veins; Virchow's triad.

Ključne riječi: Behçetova bolest; tromboza; vene; Virchowljeva trijada.

Conflicts of interest: none

IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY – THE REVOLUTION HAPPENED: EFFICACY AND ANTI-PD1/PD-L1 TOXICITY – HOW MUCH DO WE THINK ABOUT AND HOW DO WE REACT

IMUNOTERAPIJA U ONKOLOGIJI – REVOLUCIJA SE DOGODILA: UČINKOVITOST I ANTI-PD1/PD-L1 TOKSIČNOST – KOLIKO MISLIMO O TOME I REAGIRAMO NA TO

Stjepko Pleština

UHC Zagreb, Department of Oncology, Zagreb, Croatia

E-mail: stjepko.plestina@gmail.com

Immunotherapy has dramatically changed clinical practice and treatment outcomes in oncology, bringing revolution in treatment of many different types of malignancies. Some previously incurable malignant diseases with short survival of patients today can be converted to chronic diseases with long survival, or even allow complete survival. Check point inhibitors are a whole new category of drugs, completely unspecific for the type of tumor, but related to its immunogenicity. The immunogenicity of certain types of tumors can be altered by combination systemic therapy or radiotherapy. Treatment-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy differ significantly from adverse events of all other previous used systemic treatments. In general, immune checkpoint inhibitor use is associated with a spectrum of immune-related adverse events (irAEs) with the variety of clinical manifestations in multiple organs of the body. They can affect and are most commonly seen in the skin, GI tract, lungs and endocrine system, as well as in the musculoskeletal, renal, nervous, hematologic, cardiovascular and ocular systems. Most patients who are treated with immunotherapy are going to develop some adverse event, but usually mild to moderate. With single-agent immunotherapy, on average, the side effects occur about 4 to 10 weeks after the initiation of the drug. Many side effects will go away when treatment ends, but some effects can last beyond the treatment period and other effects may occur months or years later. It is very important for patients and caregivers to know what to look for, so their education is very important including detailed information about immuno-oncologic agent with toxicity information, including signs, symptoms and monitoring parameters, and also an established response plan if a side effect develops is needed. Rare but serious side effects can lead to death, especially if left untreated. Because immunotherapy is so new—and combination treatment is even newer—predicting the side effects for an individual patient is not easy. Sharing expertise, samples and data with longer clinical experience and everyday practice in expert oncology centers will certainly contribute to higher quality of patient care and will help to improve cancer immunotherapy side effects treatment as well.

Keywords: immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; toxicity

Ključne riječi: imunoterapija; imuni checkpoint inhibitori; toksičnost

Conflict of interest: none

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA U SISTEMSKOJ SKLEROZI

Predrag Ostojic

*Institute of Rheumatology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
E-mail: drpedja74@hotmail.com*

Interstitial lung disease (ILD) in systemic sclerosis (SSc) is detectable in approximately 70% of patients at autopsy. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) is the most common pathologic finding. The earliest phase of ILD in SSc is characterized by microvascular injury and alveolitis. Endothelial lesions, activation of coagulation proteases, especially thrombin, fibroblast proliferation, and differentiation of normal lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype are hallmarks of ILD in SSc. Diagnostic procedures used to detect ILD are chest X-ray, High Resolution Computed Tomography (HRCT), lung function tests, and sometimes bronchoalveolar lavage (BAL) and lung biopsy. Cyclophosphamide (CYP) and mycophenolate mofetil (MMF) seem to be relatively effective to treat ILD in the earliest phase, but the effect of other immunosuppressive drugs (methotrexate, azathioprine or cyclosporine A) on the lungs are less convincing. A small number of agents have been tried in SSc patients who experience progressive loss of lung function despite treatment with CYP and MMF. These medications include biologics: rituximab (an anti-CD20 antibody) and tocilizumab (an IL-6 receptor antibody). Additionally, pirfenidone and nintedanib, that had been shown to be effective in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), are undergoing evaluation in SSc-ILD. Selected SSc patients who have severe ILD, that is unresponsive to therapy, may be referred for autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), or lung transplantation.

Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; diagnosis; treatment

Ključne riječi: sistemska skleroza; intersticijska bolest pluća; dijagnoza; liječenje

Conflict of interest: none