



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ
Централна медицинска библиотека

РЕВМАТОЛОГИЯ (БЪЛГАРИЯ)

RHEUMATOLOGY (BULGARIA)

Год. XXXI ► 2023 ◄ Бр. 3

Редакционна колегия / Editorial Board

Главен редактор / Editor in Chief

проф. Р. Стоилов, дм Prof. R. Stoilov, PhD

Заместник-главни редактори / Deputy Chief Editors

проф. Зл. Коларов, дмн; проф. М. Иванова, дм Prof. Zl. Kolarov, DMedSc; Prof. M. Ivanova, PhD

Членове / Members

проф. А. Баталов, дм; проф. Д. Златарева, дм Prof. A. Batalov, PhD; Prof. D. Zlatareva, PhD
проф. Д. Кюркчиев, дмн; проф. И. Манолова, дм Prof. D. Kyurkchiev, MD, PhD; Prof. I. Manolova, PhD
проф. М. Панчовска, дм; доц. С. Монов, дм Prof. M. Panchovska, PhD; Assoc. Prof. S. Monov, PhD
доц. М. Генева-Попова, дм; доц. Н. Николов, дм Assoc. Prof. M. Geneva-Popova, PhD; Assoc. Prof. N. Nikolov, PhD
проф. Л. Дамяновска, дм (Р. Северна Македония) Prof. L. Damyanovska, PhD (R North Macedonia)
проф. С. Раденска-Лоповок, дм (Русия) Prof. S. Radenska-Lopovok, PhD (Russia)
проф. Н. Дамянов, дм (Сърбия); доц. д-р О. Зимба, дм (Украйна) Prof. N. Damyanov, PhD (Serbia); Assoc. Prof. O. Zimba, PhD (Ukraine)

Консултант / Consultant

доц. А. Гаспарян Assoc. Prof. A. Gasparyan, MD

Review Editor

д-р Н. Стоилов, дм N. Stoilov, MD, PhD

Research Integrity Editors

д-р В. Бояджиева, дм V. Boyadzhieva, MD, PhD
доц. Цв. Георгиев, дм Assoc. Prof. Tsv. Georgiev, PhD

Social Media Editor

доц. Цв. Георгиев, дм Assoc. Prof. Tsv. Georgiev, PhD

Списанието се обработва във:

This journal is indexed in:

▼ EMBASE/Excerpta Medica

▼ Scopus

▼ БД Българска медицинска литература / Bulgarian Medical Literature Database

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Т. Шивачева, Ж. Апостолова, Д. Симеонова, Св. Димитров, Цв. Георгиев, С. Богданова, Р. Моралийска, Св. Христова, Г. Герганов.* Upadacitinib в реалната клинична практика: нови хоризонти в лечението на аксиалния спондилоартрит3
- И. Момчева.* Повишено ниво на С3 в синовиална течност при болни с активирана гонартроза като диагностичен и терапевтичен таргет – пилотна група пациенти от Отделението по ревматология на УМБАЛ – Бургас19
- М. H. Abu-Zaid, H. M. Aly, A. Moshrif, R. A. Noor, N. El-Ghobashy.* Приемане, поносимост и ефект от ваксинацията срещу COVID-19 върху активността на заболяването в група пациенти със системен лупус еритематозус в Египет: Опит от реалния живот30
- S. S. El-Adle, E. F. Mohamed, N. Samy, H. Taha, R. Fawzy, F. Ismail, S. Tharwat, M. Nassr, S. Senara, H. El-Saadany, H. M. Fathi, D. Mosad, S. Sayed, M. A. Amer, S. El-Zokm, A. Elhefny, K. El Hadidi, T. S. El Hadidi, T. A. Gheita, S. Elwan.* Клинично несъответствие при пациенти с ревматоиден артрит с анамнеза за спонтанен аборт – потенциална връзка с метаболитен синдром и лечение38
- С. Ламбова, Н. Стоилов, В. Бояджиева.* Капиляроскопски промени при недиференцирано заболяване на съединителната тъкан с прояви на феномен на Raynaud44

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Н. Кирилов, Ф. Бишоф, М. Ковачев, В. Ковачев, Е. Симеонов, Х. Гигов, С. Владева, М. Николов, Н. Николов, Е. Бишоф.* Случай на белодробна циментова емболия и допълнителни фрактури след вертебропластика55
- В. Бояджиева, Ж. Дончева-Дилова, Р. Стоилов, В. Миланов, С. Ламбова, Н. Стоилов.* IgG4-свързана болест – клиничен случай64
- С. Ламбова, Н. Стоилов, В. Бояджиева.* Успешна комбинирана терапия на дигитална некроза при прогресивна системна склероза79
- В. Решкова, С. Моноу.* Клиничен случай на болна с криопирин-асоцииран периодичен синдром (Muckle-Wells синдром) и системен лупус еритематодес88

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- T. Shivacheva, Z. Apostolova, D. Simonova, S. Dimitrov, T. Georgiev, S. Bogdanova, R. Moraliyska, S. Hristova, G. Gerganov.* Upadacitinib in real clinical practice: new horizons in the treatment of axial spondyloarthritis 11
- I. Momcheva.* Increased level of C3 in synovial fluid in patients with activated osteoarthritis as a diagnostic and therapeutic target – pilot group of patients from the Rheumatology Department at UMHAT Burgas24
- M. H. Abu-Zaid, H. M. Aly, A. Moshrif, R. A. Noor, N. El-Ghobashy.* Acceptance, tolerability, and effect of COVID-19 vaccination on disease activity in a cohort of Egyptian systemic lupus erythematosus patients: Real-life experience30
- S. S. El-Adle, E. F. Mohamed, N. Samy, H. Taha, R. Fawzy, F. Ismail, S. Tharwat, M. Nassr, S. Senara, H. El-Saadany, H. M. Fathi, D. Mosad, S. Sayed, M. A. Amer, S. El-Zokm, A. Elhefny, K. El Hadidi, T. S. El Hadidi, T. A. Gheita, S. Elwan.* Clinical disparity in rheumatoid arthritis patients with history of spontaneous abortion: Potential link to metabolic syndrome and under treatment38
- S. Lambova, N. Stoilov, V. Boyadzhieva.* Capillaroscopic findings in undifferentiated connective tissue disease with Raynaud's phenomenon49

CASE REPORTS

- N. Kirilov, F. Bischoff, M. Kovachev, V. Kovachev, E. Simeonov, H. Gigov, S. Vladeva, M. Nikolov, N. Nikolov, E. Bischoff.* Clinical case of pulmonary cement embolism and adjacent fractures as a complication after vertebroplasty59
- V. Boyadzhieva, J. Doncheva-Dilova, R. Stoilov, V. Milanov, S. Lambova, N. Stoilov.* IgG4-related disease: a clinical case report71
- S. Lambova, N. Stoilov, V. Boyadzhieva.* Successful combination therapeutic strategy for treatment of digital necrosis in systemic sclerosis83
- V. Reshkova, S. Monov.* Clinical case of patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) and systemic lupus erythematosus91

РЕВМАТОЛОГИЯ 3/2023

ISSN 1310-0505 (печат)

ISSN 2738-831X (онлайн)

УДК 616-002.77

Организационен секретар В. Цъклева
Стилова редакция и корекция В. Цъклева
Редакция на английски В. Колев
Страниране Д. Александрова
Подписана за печат на 11.12.2023 г.
Печатни коли 12, формат 60 x 90/8
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg
Печат: „Тaurus Адвертайзинг“

RHEUMATOLOGY 3/2023

I ISSN 1310-0505 (Print)

ISSN 2738-831X (Online)

UDC 616-002.77

Executive secretary V. Tsakleva
Stylistic editor and proofreading V. Tsakleva
English proofreader V. Kolev
Preprint processing D. Alexandrova
Imprimatur date 11.12.2023
Printer's sheets 12, size 60 x 90/8
1431 Sofia, 1 Sv. G. Sofiyski Str.
e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg
Printed by: Taurus Advertising

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

UPADACITINIB В РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА: НОВИ ХОРИЗОНТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АКСИАЛНИЯ СПОНДИЛОАРТРИТ

Т. Шивачева¹, Ж. Апостолова¹, Д. Симеонова¹, Св. Димитров¹, Цв. Георгиев¹, С. Богданова¹,
Р. Моралийска², Св. Христова³, Г. Герганов⁴

¹Първа катедра по вътрешни болести

²Катедра по обща медицина

³Катедра по клинични медицински науки

⁴Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Резюме. Въведение: Аксиалният спондилоартрит (axSpA) е възпалително заболяване на аксиалния скелет, съпроводено от болка, ограничения на движенията и други симптоми. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) е показател, изразяващ активността на заболяването, оценяващ степента на възпаление и симптоми. В клинични проучвания upadacitinib демонстрира намаление на активността на axSpA, но реални данни от практиката не достигат. **Цел:** Да се оцени терапевтичната ефективност на upadacitinib при axSpA чрез анализ на въздействието му върху симптоматиката, активността и възпалителните показатели в реална клинична практика. Допълнителните цели включват сравнение на резултатите между бионаивни и бионеуспешни пациенти, както и оценка на влиянието на рентгеновия стадий върху терапевтичния отговор на upadacitinib. **Методи:** 64 пациенти с axSpA бяха включени на лечение с upadacitinib. 42 от тях бяха оценени след 6 месеца и 13 след 12 месеца терапия. ASDAS е оценен в различни времеви точки и анализиран според опита с биологични лекарства, както и с рентгеновия стадий на сакроилиит. **Резултати:** Забележително е намалението на средните стойности на ASDAS след 6 месеца лечение с upadacitinib (3.5 срещу 1.9, $p < 0.001$), като това намаление се поддържа след 12 месеца (1.6 срещу 1.9, $p > 0.05$). Голям процент от пациентите (80.9%) достигат стойност на ASDAS под 2.1 след 6 месеца, като този успех се поддържа след 12 месеца (84.6%, $p > 0.05$). Няма значими разлики между бионаивни и бионеуспешни пациентски подгрупи (84.2% срещу 78.3%, $p > 0.05$). Сходни тенденции се наблюдават и при анализ на други параметри, като BASDAI, умора, болка, CRP, хемоглобин и СУЕ. Upadacitinib увеличава броя на пациентите с ниска активност, независимо от рентгеновия стадий, след 6 и 12 месеца (23.7 vs 83.3% и 5.7 vs 85.3%, $p < 0.001$). **Заключение:** Upadacitinib е ефективен при лечението на axSpA. Независимо от демографските, клиничните и рентгеновите характеристики на заболяването, както и от статуса „bionative/biofailure“, upadacitinib довежда до подобрение на ASDAS след 6- и 12-месечно лечение. Този медикамент представлява ефективен инструмент в реалната клинична практика за контрол на активността на axSpA.

Ключови думи: спондилоартрит, upadacitinib, лечение, клинична практика

Аксиалният спондилоартрит (axSpA) обхваща както рентгенографски, така и нерадиографски axSpA. Това е хронично възпалително заболяване с предразположеност към засягане на аксиалния скелет. Най-често срещаните симптоми са хронична болка в гърба и скованост на гръбначния стълб, но често се появяват и периферни и извън мускулно-скелетни прояви [1]. Ле-

чението на axSpA представлява предизвикателство поради сложната природа на заболяванията и разнообразието на симптомите, които могат да се проявят.

През последните години новите биологични и таргет-синтетични DMARDs се свързват със значителен напредък в лечението на axSpA, предоставяйки алтернативи за пациентите, които не ре-

агират задоволително на стандартните терапии. Сред тези нови лекарства се откроява upadacitinib, инхибитор на Janus киназа (JAK). Този медикамент е доказал ефективността си в няколко клинични изпитвания за лечение на различни форми на възпалителни заболявания на ставите [2]. От друга страна, реалната клинична практика предоставя информация за същинския опит на болните с upadacitinib в ежедневната медицинска практика. Тя включва пациенти с различни характеристики и обстоятелства, които могат да отразят реалното разнообразие на пациентската популация. В действителния клиничен контекст могат да влизат различни външни фактори, които да повлияят резултатите, и в този смисъл данните са по-репрезентативни за практическата реалност.

Към момента според нашата информация няма публикувани данни от реалната клинична практика, които да се отнасят до оценката на терапевтичната ефективност на upadacitinib за индикация спондилоартрит.

Цел

Целта на изследването е да се оцени терапевтичната ефективност на upadacitinib при пациенти със спондилоартрит чрез анализ на неговото въздействие върху симптоматиката, активността на заболяването и възпалителните показатели в реални клинични условия. Допълнителните цели включват сравнение между резултатите при пациенти без предишен опит с биологични медикаменти (bionaive) и тези, които са имали неуспешен опит с такива (biofailure), както и оценка на влиянието на рентгеновите промени върху терапевтичния отговор на upadacitinib.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Избор на пациенти: В изследването са включени болни от axSpA, на възраст над 18 год., при които е започнато лечение с upadacitinib след прецизна клинична оценка, с изключване на други подобни заболявания, както и съгласно настоящите изисквания на H3OK.

Диагнозата axSpA е поставена въз основа на критерии от 2009 год. [3]. Пациенти с axSpA, които имат структурни промени на рентгенови снимки на сакроилиачни стави, показващи сакроилиит, са класифицирани като притежаващи радиографски axSpA (raxSpA), което за всички практически цели е същото като анкилозиращ спондилит (AS), а тази без такива промени – като нерадиографски axSpA (nr-axSpA).

Дизайн на изследването: Изследването е ретроспективно, обхващащо данни от медицинския архив на Клиниката по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Данните са събрани през определен период, съответстващ на времеви интервал на приложение на upadacitinib (от май 2022 год. до юли 2023).

Измервания и проследяване: За всеки пациент са анализирани: демографски показатели, начални и последващи стойности на ASDAS, BASDAI, болка, умора, CRP, CYE и хемоглобин, както и рентгеновите стадии на сакроилиит.

Стойностите на ASDAS и BASDAI са изчислени чрез прилагане на общоизвестни формули. ASDAS и BASDAI са категоризирани в съответствие с общоприетите прагове за активност – ремисия, ниска, умерена и висока активност на заболяването. Това позволява по-детайлно и обективно да се оцени въздействието на upadacitinib върху активността на axSpA и да се определи как лечението допринася за подобрене или са необходими допълнителни мерки за контрол на активността на заболяването. Улеснява се и интерпретацията на резултатите, позволяваща адекватно сравнение между различни групи пациенти и различни времеви точки на наблюдение.

За да се проучи динамиката на умора и болка при лечение с upadacitinib, са използвани първият и вторият въпрос от валидираната скала BASDAI:

1. Как бихте описали общото ниво на умора/изтощение, което сте изпитвали?
2. Как бихте описали общото ниво на болка в шията, гърба или ханша, свързано с анкилозиращия спондилит (AS), която сте изпитвали?

Чрез Визуална аналогова скала (VAS) се събират стойности, които варират от 0 до 10 за всеки въпрос. За да се даде обективна оценка на влиянието на upadacitinib, се използват средни стойности за умора и болка в гърба.

Скорост на утаяване на еритроцити (CYE) в мм/ч, С-реактивен протеин (CRP) в мг/л и хемоглобин (Hb) в г/л бяха анализирани чрез стандартни лабораторни тестове с обичайни референтни стойности преди началото на лечението, след 6 и 12 месеца.

За нуждите на проучването беше извършен анализ на конвенционалната рентгенография на сакроилиачни стави за всеки пациент, при която се използва широкопозната в ревматологичната практика класификация за стадиране на сакроилиит.

Групи на изследване: Пациентите са категоризирани в две групи според техния опит с биологични медикаменти: без предишен опит (bionaive) и които са имали неуспешни опити (bioexperience). Извършен е сравнителен анализ както за цялата група в три времеви точки – преди началото на лечението, след 6 и след 12 месеца от терапията с uradacitinib – така и между двете групи в същите времеви точки: в началото на лечението, след шестия и дванадесетия месец. През целия период всички пациенти са получавали дневна доза от 15 мг uradacitinib.

Анализ на данните: Статистически анализ беше извършен чрез използване на SPSS v23 за Windows. За качествени променливи бяха използвани дескриптивна статистика, chi-square тест и други непараметрични тестове, където е необходимо. За количествени променливи бяха изчислени средни стойности и стандартни отклонения, като се приложиха Student t-тест и анализ на дисперсия, с цел да се определи статистическата значимост на разликите между групите и времевите точки на измерване. За анализиране на връзките

и влиянието между различните променливи бяха използвани корелационен анализ и биноминална логистична регресия. Нивото на статистическа значимост беше зададено на $p < 0.05$.

Резултатите са представени чрез таблични и графични методи.

Изследването е изпълнено в съответствие с етичните стандарти, залегнали в Декларацията от Хелзинки.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 64 болни от axSpA, разпределени в две групи – без опит с биологични препарати (bionaive) и с неуспех от bDMARDs (biofailure). Групите са сравними според възраст, пол, BMI, болни със затлъстяване, давност на axSpA, HLA-B27 носителство (табл. 1). Средната възраст при поставяне на диагнозата (44,8 vs 40.4, $p > 0.05$) и средната давност на axSpA до включване на терапия (6,5 vs 7,4 $p > 0.05$) е сравнима между двете групи. HLA-B27 позитивен ген се среща с еднаква честота при bionaive и biofailure (66.7 vs 85.7%, $p > 0.05$).

Таблица 1. Клинико-демографска характеристика на болните

	BIONAIVE	BIOFAILURE	P VALUE
Брой (%)	25 (39.1)	39 (60.9)	NS
Възраст (yrs.) mean $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 8.2	51.8 $\pm$ 12.0	NS
Пол мъже (n, %)	14 (56.0)	24 (61.5)	NS
BMI kg/m ² (mean $\pm$ SD)	26.8 $\pm$ 5.6	29.1 $\pm$ 6.0	NS
BMI > 30 kg/m ²	5 (20.0)	15 (38.7)	NS
Years at AS (mean $\pm$ SD)	44.8 $\pm$ 10.1	40.4 $\pm$ 12.1	NS
Duration of AS-yrs (mean $\pm$ SD)	9.6 $\pm$ 9.9	10.8 $\pm$ 12.5	NS
Duration of AS before treatment- yrs (mean $\pm$ SD)	6.5 $\pm$ 9.8	7.4 $\pm$ 12.3	NS
Duration of AS before bDMARDs - yrs (mean $\pm$ SD)	NA	6.6 $\pm$ 11.9	NA
Time of bDMARDs-yrs (mean $\pm$ SD)	NA	4.5 $\pm$ 3.6	NA
HLA B27 positive (n/N, %)	12/18 (66.7)	18/23 (85.7)	NS
X ray stage sacroiliitis (n, %)			
nr-AxSpA	0	7 (17.9)	0.002
II	1 (4)	3 (7.7)	NS
III	12 (48.0)	9 (23.1)	0.040
IV	12 (48.0)	20 (51.3)	NS
AH (n, %)	14 (56)	11 (28.2)	0.026
Fatigue (Question 1)	6.5 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 2.6	0.025
Pain (Question 2)	8.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
BASDAI	6.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
ASDAS	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 1.2	NS

Съкращения: Bionaive – без предишен опит с биологични медикаменти, Biofailure – вторични нонреспондери към биологични медикаменти, SD – стандартно отклонение, BMI – индекс на телесна маса, AS – анкилозираш спондилит, bDMARDs – биологични болестопроменящи медикаменти, HLA – човешки левкоцитни антигени, nr-AxSpA – нерентгенографски аксиален спондилоартрит, AH – артериална хипертония, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, NS – разликите в данните, получени за извадките са незначими

Подгрупата, наречена "biofailure", включва пациенти на предишна терапия предимно с TNFi (94.9%). Терапия с анти-IL17 е използвана само при 5.1% от случаите ($p < 0,001$). Средната продължителност на прилагане на bDMARDs е 4.5 години, преди да се установи вторичен незадоволителен отговор.

Значително повече пациенти от подгрупата "bionaive" в сравнение с "biofailure" имат III и IV рентгенов стадий на сакроилиит (96.0% спрямо 74.4%). Тази разлика е статистически значима ($p = 0.026$). Между 8.9% и 14.5% от промените в рентгеновия стадий на сакроилиит се обясняват с предишния опит с биологични медикаменти в цялата изследвана група. Лечението с биологични медикаменти (TNFi) се определя като проактивен фактор за вероятността пациентите да имат III/IV рентгенов стадий на сакроилиит (OR 0.121, 95%CI 0.014-1.012, $p = 0.051$).

Значително по-голяма част от bionaive в сравнение с biofailure болните имат AX (56,0% vs 28.2%, $p = 0.026$).

От всички 62 болни с axSpA, 42-ма са завършили шестмесечно лечение, а 13 болни са завършили 12-месечен период на лечение.

ASDAS-CRP

Средната стойност на ASDAS значително намалява от 3.5 до 1.9 след 6 месеца при приложение на upadacitinib ($p < 0.001$) и продължава да намалява до 12-ия месец (1.9 срещу 1.6, $p = 0.02$). Upadacitinib проявява подобна ефективност както при бионаивни, така и при пациенти с бионеуспех (табл. 2). Значителен процент от пациентите успешно постигат стойност на ASDAS под 2.1 след 6-ия месец; тези резултати запазват своята последователност към 12-ия месец (80.9% срещу 84.6%, съответно, $p > 0.05$), без да се наблюдава значима разлика между бионаивни и бионеуспешни пациентски подгрупи (84.2% срещу 78.3%, $p > 0.05$) (табл. 1, фиг. 1).

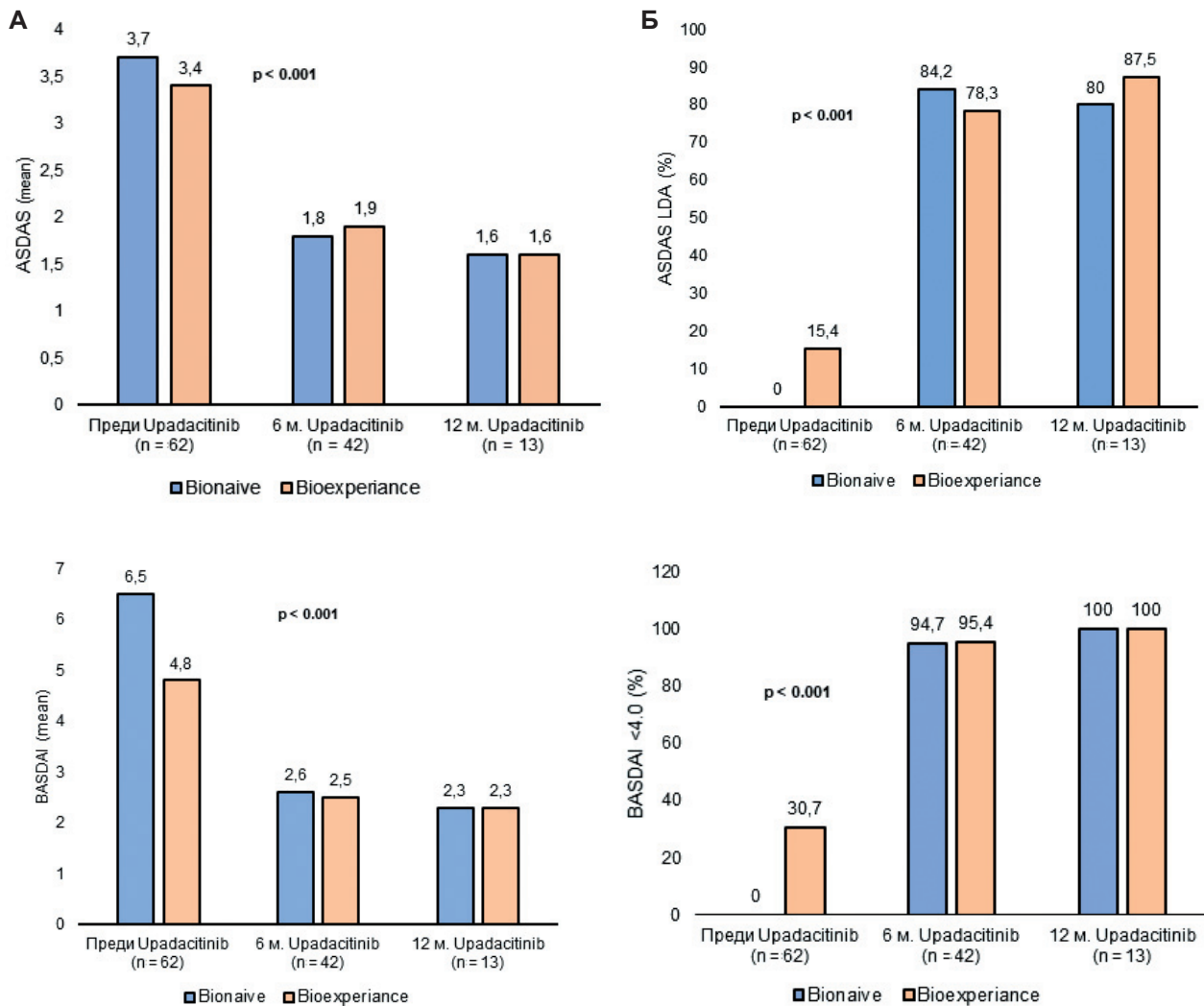
BASDAI

Средната стойност на BASDAI значително намалява от 5.5 до 2.5 след 6 месеца на прило-

Таблица 2. Показатели за активност на axSpA при изследваните групи по време на едногодишен период на лечение с 15 мг/дн. upadacitinib

Анализ на терапевтичната ефективност	Преди upadacitinib (n = 64)			На 6-и месец от upadacitinib (n = 42)			p-value 0-6 m	На 12-и месец от upadacitinib (n = 13)			p-value 6-12 m
	Bionaive n = 25	Biofailure (n = 39)	p-value	Bionaive (n = 19)	Biofailure (n = 23)	p-value		Bionaive (n = 5)	Biofailure (n = 8)	p-value	
ASDAS-CRP (mean $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 1.0			1.9 $\pm$ 0.6			< 0.001	1.6 $\pm$ 1.2			0.02
	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 1.1	NS	1.8 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.5	NS		1.6 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2	NS	
ASDAS-CRP < 2.1 (n, %)	6 (9.4)			34 (80.9)			< 0.001	11 (84.6)			NS
	0 (0)	6 (15.4)	0.04	16 (84.2)	18 (78.3)	0.72		4 (80.0)	7 (87.5)	NS	
BASDAI (mean $\pm$ SD)	5.54 $\pm$ 1.8			2.58 $\pm$ 1.1			< 0.001	2.25 $\pm$ 0.6			NS
	6.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 2.1	< 0.001	2.6 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 1.4	NS		2.3 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.6	NS	
BASDAI < 4.0 (n, %)	12 (18.8)			38 (90.4)			< 0.001	13 (100)			< 0.001*
	0 (0.0)	12 (30.7)	0.002	18 (94.7)	22 (95.4)	NS		5 (100)	8 (100)	NS	
Умора (mean $\pm$ SD)	5.6 $\pm$ 2.5			2.5 $\pm$ 1.3			< 0.001	2.5 $\pm$ 0.9			NS
	6.5 $\pm$ 1.8	5.1 $\pm$ 2.6	0.025	2.6 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 1.3	NS		2.4 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 0.5	NS	
Болка (mean $\pm$ SD)	6.7 $\pm$ 2.1			3.4 $\pm$ 0.8			< 0.001	2.9 $\pm$ 0.9			NS
	8.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 2.1	< 0.001	3.6 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.7	NS		3.6 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.7	0.036	
CRP - mg/L (mean $\pm$ SD)	14.8 $\pm$ 23.0			6.0 $\pm$ 14.1			0.009	2.8 $\pm$ 4.0			NS
	9.3 $\pm$ 14.2	14.9 $\pm$ 21.7	NS	4.0 $\pm$ 9.8	7.5 $\pm$ 16.5	NS		1.5 $\pm$ 2.4	3.0 $\pm$ 4.4	NS	
Хемоглобин -g/L (mean $\pm$ SD)	137.4 $\pm$ 16.2			135.5 $\pm$ 12.9			NS	137.0 $\pm$ 11.2			NS
	139.8 $\pm$ 12.8	137.1 $\pm$ 17.4	NS	136.7 $\pm$ 11.7	134.2 $\pm$ 13.6	NS		142.6 $\pm$ 11.6	131.6 $\pm$ 9.8	NS	
CYE mm/h (mean $\pm$ SD)	30.6 $\pm$ 25.6			20.6 $\pm$ 20.9			0.011	15.1 $\pm$ 22.1			NS
	25.5 $\pm$ 22.6	35.2 $\pm$ 26.1	NS	14.1 $\pm$ 17.5	25.6 $\pm$ 21.7	NS		13.6 $\pm$ 15.5	15.8 $\pm$ 9.9	NS	

Съкращения: ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP, BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CRP, C-reactive protein, CYE, скорост на утаяване на еритроцитите, p-value 0-6, сравнението е между 6 м. и преди лечение, p-value 6-12 сравнението е между 6 и 12 м. от лечението



Съкращения: Панел А – промяна в средни стойности; Панел В – промяна в пропорцията на болни в LDA, ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – ниска активност на заболяването, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Фиг. 1. Влияние на upadacitinib върху активността на ахSpA (ASDAS, BASDAI) – изменения на средните стойности и на пропорцията от болни с ниска активност на заболяването

жение на upadacitinib ($p < 0.001$) и се поддържа на това ниво до 12-ия месец (2.5 срещу 2.25, $p > 0.05$). Значителен брой пациенти постигат стойност на BASDAS под 4 на 6-ия месец, докато всички пациенти достигат това ниво до 12-ия месец (90.4% срещу 100%, $p < 0.001$), без да се установи значима разлика между бионаивни и бионеуспешни пациентски подгрупи (94.7% срещу 95.4%, $p > 0.05$).

Умора

Средната стойност на нивото на умора намалява повече от два пъти след 6 месеца приложение на upadacitinib и се поддържа на това ниво до завършването на изследването (5.6 срещу 2.5 срещу 2.5, $p < 0.001$, $p > 0.05$, съответно). През анализирания период не се установява статисти-

чески значима разлика в терапевтичния отговор към upadacitinib между изследваните групи за този показател (табл. 2).

Болка

Лечението с upadacitinib допринася за забележително намаление на интензивността на болката, като този ефект е ясно видим след 6 месеца и продължава след 12 месеца (6.7 vs 3.4 vs 2.9; $p < 0.001$, $p > 0.05$, съответно), когато за значително повече болка съобщават бionative в сравнение с biofailure болни (3.6 vs 2.5, $p < 0.001$).

Биологичен отговор

Наблюдава се забележително намаление на нивата на CRP след 6 месеца лечение с upadacitinib. Средната стойност намалява от 14,8 до 6,0, $p = 0.009$. Този ефект се поддържа и след

12 месеца, когато средната стойност намалява до 2.8 ($p > 0.05$). Не се установяват значими разлики в средните стойности на CRP според предишен опит с биологични медикаменти (табл. 2).

Лечението с upadacitinib оказва подобно въздействие върху нивата на СУЕ при пациенти с axSpA. Регистрира се статистически значимо намаление след 6 месеца upadacitinib (30.6 vs 20.6, $p = 0.011$), което се запазва и след 12 месеца (20.6 vs 15.1, $p > 0.05$). Не се установяват значими разлики в средните стойности на СУЕ между сравняваните групи по време на лечение (табл. 2).

Средната стойност на хемоглобина преди началото на лечение с upadacitinib е 137.4 g/L. След 6 месеца приложение на upadacitinib средната стойност на хемоглобина намалява до 135.5 g/L, като разликата не е статистически значима, а след 12 месеца е 137.0 g/L ($p > 0.05$). Не се наблюдава значителна разлика в нивата на хемоглобин при лечение с upadacitinib според статус бионаивен/бионеуспешен (табл. 2).

Рентгенов стадий на axSpA и терапевтичен отговор на upadacitinib

Преди започване на терапия с upadacitinib, пациентите с нерентгенографски/II стадий на axSpA проявяват по-ниска активност на заболяването (измерена с ASDAS) в сравнение с пациентите с напреднали структурни промени на заболяването (III/IV стадий на axSpA) (ASDAS = 2.9 срещу 3.6, $p = 0.046$). След 6 месеца терапия с upadacitinib активността на axSpA значително намалява в двете подгрупи, без да се констатира съществена разлика в стойностите на ASDAS между пациентите с нерентгенографски/II стадий сакроилиит и тези с III/IV стадий на сакроилиит

(1.7 срещу 1.9, $p > 0.05$). (фиг. 2 панел А). Подобни са данните и на 12 месец от лечението с upadacitinib.

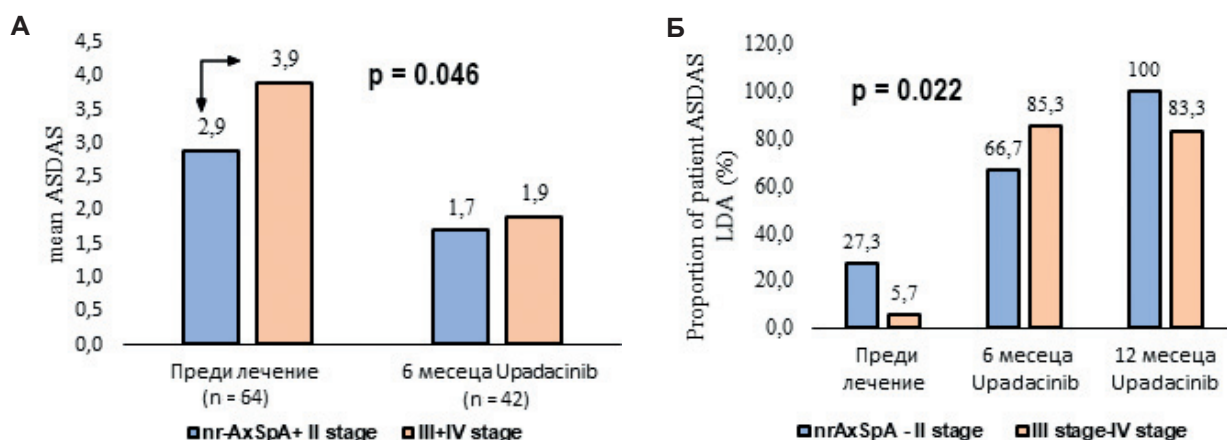
Установява се, че значителна част от пациентите, които преминават 6-месечно лечение с upadacitinib, постигат ниска активност на заболяването (ASDAS < 2.1), като тези резултати са консистентни както при пациенти с нерентгенографски/II стадий axSpA, така и при тези с III/IV рентгенов стадий axSpA (66,7% срещу 85,3%, $p > 0.05$). Резултатите се поддържат сходни през целия период на изследването (фиг. 2, Панел В).

През изследвания период са регистрирани следните нежелани реакции при лечение с upadacitinib: безсимптомни уроинфекции (4.7%), алергични реакции (2.4%). При двама пациенти (4.7%) беше установена липса на ефективност, тъй като те продължиха да имат настоящи болкови симптоми, което доведе до преустановяване на лечението.

ОБСЪЖДАНЕ

Терапевтичната стратегия при axSpA е от съществено значение за подобряване на качеството на живот на пациентите и за намаляване на симптомите, които включват умора, болка, ограничение на движенията и възпаление [4]. Областта на лечението на axSpA се развива бързо, като включва разнообразни терапевтични подходи, както и нови медикаменти [1].

Една от ключовите стратегии за лечение на axSpA е използването на биологични (bDMARDs) и таргетни синтетични лекарства (tsDMARD), които се насочват към конкретни молекули и пътеки в имунната система [5]. Използването на биологични и таргет-синтетични лекарства се базира



Съкращения: Панел А средни стойности, Панел В LDA, nr-axSpa – нерентгенографски аксиален спондилоартрит, II, III, IV stage – x-ray stage sacroiliitis, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – ниска активност на заболяването

Фиг. 2. Промяна на ASDAS според рентгеновия стадий на сакроилиит при лечение с upadacitinib

на резултати от клинични изпитвания, които подчертават тяхната ефективност в намаляване на болката, възпалението и подобряване на функционалната способност.

Upadacitinib е добре проучен при аксиален SpA в широка клинична програма SELECT AXIS 1, 2, PsA [6, 7, 8]

В обсъждането на терапевтичната стратегия е важно да се обмисли индивидуалният подход към всеки пациент. Този подход включва оценка на тежестта на заболяването, рентгеновия стадий на сакроилиит, наличието на съпътстващи заболявания и факторите на сърдечно-съдовия риск. Освен това решението за избор на определена терапия трябва да се основава на актуалните национални и международни препоръки, които се актуализират на базата на нови научни открития.

През последните години, освен инхибиторите на TNF и IL-17, инхибиторите на JAK също се разглеждат като потенциални опции за лечение на ахSpA [9]. На настоящия етап препоръките включват приложението на JAKi в лечението, но поради липсата на директни сравнителни изследвания е предизвикателно да се установи приоритетът на тяхната ефикасност спрямо лечението на ахSpA. Текущата практика обикновено предполага започване на лечение с TNFi или IL-17i, но последните препоръки не изключват възможността да се избере JAKi като начален вариант [10].

Резултатите от реалната клинична практика, представени от нас при 62 пациенти с ахSpA, свидетелстват, че в рамките на ежедневната практика ревматолозите, които извършват системно лечение, имат значително по-възрастни пациенти в сравнение с тези от клиничните проучвания [10].

Upadacitinib идва в съображение за лечение на ахSpA в нашите реални клинични условия сравнително късно след поставяне на диагнозата, като закъснението е сходно при bionative и болни с предишен неуспех с bDMARDs. Подобни са резултатите и на други автори, които установяват, че между появата на симптомите и диагнозата ахSpA минава период от 5 до 7 години, а лечението започва още по-късно [11].

В подгрупата с опит – bioexperience, средната продължителност на лечение с биологични средства, преди да се появят и установят признаци за неудовлетворителен отговор, е 4.5 години. Разликата между подгрупите е значителна. В тази подгрупа се наблюдава съществен период на успешно управление на състоянието с биологична терапия, след който се развива вторичен неуспех на терапията [12]. Едва след този период от сред-

но 4.5 години на приложение на bDMARDs, се въвеждат JAKi.

От всички болни, включени в проучването, 60.5% са с bioexperience и подходящи за лечение с upadacitinib. За пациентите, които нямат предишен опит с биологични агенти, upadacitinib се използва като първи DMARD.

Болните, включени в лечението с upadacitinib, са с предимно напреднали структурни промени (82,8% са с III/IV рентгенов стадий на сакроилиит). Сред пациентите с нерентгенографски или II рентгенов стадий на ахSpA основно присъстват тези с предишен опит с биологична терапия (90,9%). Макар че не сме поставили такава цел, може да се предположи, че тези наблюдения са свързани с продължителното прилагане на bDMARDs, преди да се развие вторично нонреспондърство. Подобни резултати вече са публикувани от други автори [13, 14, 15]. Болните с нерентгенографски/II рентгенов стадий ахSpA са изключително малко спрямо общия брой на болните, за да направим категорични изводи за връзката. Важно е да се подчертае, че има голяма вероятност пациентите без предишен опит с лечение ("bionative") да са с по-напреднал стадий на рентгеновите промени.

Тълкувайки данните по-задълбочено, можем да забележим интересен аспект, свързан с наличието на съпътстваща артериална хипертония (AX) в двете различни подгрупи от пациенти. Според данните над половината от пациентите без предишен опит с биологични агенти са с AX, което е почти два пъти повече в сравнение с тези, които са имали предишен опит с биологични препарати. Изводът, който може да се направи, е, че приложението на основния предшестваш биологичен медикамент (TNFi) може да бъде свързано с по-малка вероятност за AX. Такава асоциация вече е намерена и са налични данни за намален сърдечно-съдов риск при лечение с TNFi [16, 17].

Upadacitinib проявява изключителна терапевтична ефективност, която се отразява в показателите ASDAS, BASDAI, степен на умора и болка, намаление на стойностите на CYE и CRP както при пациенти без предишен опит с биологични лекарства, така и при тези с вторично нонреспондърство към биологични медикаменти. Научните ни резултати от това изследване относно терапевтичната ефективност на upadacitinib при пациенти с ахSpA в реалната клинична практика кореспондират със съответните данни, произтичащи от клиничната програма SELECT AXIS. Процентът на пациентите, които постигат неактивност или ниска активност на

axSpA при приложение на 15 мг upadacitinib за 6- и 12-месечни периоди (според ASDAS), съответстват на резултатите, регистрирани в клиничните изпитвания на този медикамент. В рамките на клиничната програма SELECT AXIS, 65% от пациентите, на които е приложен upadacitinib, достигат ASDAS < 2.1, като това напълно съответства на докладваните от нас резултати [18].

Резултатите от изследването за лечение с upadacitinib след 6 и 12 месеца (ASDAS) не показват свързаност с предишната терапия при пациенти с axSpA (бионаивни/опитни с биологични медикаменти) (16 от 19, 84.2% срещу 18 от 23, 78.3%, $p > 0.05$, съответно). Това подчертава, че upadacitinib е равностойно ефективен както при пациенти без предишен опит с лечение, така и при онези с неуспех от предишни биологични медикаменти. Подобни са и данните от напълно субективния композитен показател BASDAI. Средната промяна на BASDAI след 6 месеца терапия с 15 мг upadacitinib е над 50% от началната стойност и се поддържа до края на изследването. Относителният дял на пациенти с BASDAI < 4 е 90.4%, което е впечатляващ резултат. В същото време този резултат е по-добър от известните данни от SELECT AXIS 1 [18]. Възможното обяснение за тази разлика може да се свърже с факта, че над половината от пациентите в настоящото изследване имат предишен опит с биологични медикаменти. Техният начален среден показател BASDAI е значително по-нисък в сравнение с този на бионаивните пациенти (4.8 срещу 6.5, $p < 0.001$, средна разлика 1.68, 95% CI 0.7-2.62). Тези пациенти в началото на изследването показват по-добри начални резултати, което може да бъде причина за по-добрия терапевтичен отговор след приложение на upadacitinib. Степента на умора и интензитетът на болката в гръбначния стълб, които са включени като въпроси 1 и 2 в оценката на BASDAI и ASDAS, демонстрират сходна с тях динамика през анализирания период.

Upadacitinib показва успешни и подобни резултати както при пациенти с нерентгенографски SpA, така и при тези с по-напреднали рентгенови показатели на сакроилиит. Тези наблюдения съответстват на данните от клиничната програма на upadacitinib за индикацията SpA. Доказано е, че той демонстрира ефективност както при случаи на рентгенографски, така и при нерентгенографски SpA [19].

В заключение, терапевтичната стратегия за спондилоартрит включва множество опции, които трябва да се избират индивидуално, въз ос-

нова на тежестта на заболяването, наличието на съпътстващи заболявания и клиничните резултати от предишната терапия. Новите медикаменти и научните открития продължават да променят и да обогатяват подходите към лечението на axSpA, което подчертава необходимостта от непрекъсната актуализация на препоръките и индивидуализиране на подхода към всеки пациент.

Upadacitinib 15 мг дневно при пациенти с axSpA води до съществено намаление на активността на заболяването, оценявана чрез параметрите ASDAS и BASDAI, както в продължение на 6, така и на 12 месеца, в реални клинични условия. Този подход се отразява положително върху интензивността на болката, степента на умората и възпалителните биомаркери. Резултатите ясно показват съществени подобрения в активността на спондилоартрит, които не се различават в зависимост от рентгеновия стадий на сакроилиит, както и от статуса бионаивни или с предишен неуспех от биологични медикаменти. Тези данни са от изключителна важност и подчертават широката област на приложение на upadacitinib в разнообразни клинични сценарии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от нашето изследване подчертават значимата терапевтична ефективност на upadacitinib при пациенти с аксиален спондилоартрит в реални клинични условия. Проявената способност на upadacitinib да намали активността на заболяването, измерена чрез ASDAS и BASDAI, както и положителното влияние върху болката, умората и възпалителните биомаркери, подчертава неговата важна роля в подобряването на качеството на живот на пациентите.

Според доказателствата upadacitinib демонстрира успешни резултати както при пациенти без предишен опит (bionative), така и при тези с предишен неуспешен опит с други биологични медикаменти (biofailure). Този аспект подчертава гъвкавостта и потенциала на upadacitinib да бъде индивидуално преценяван при избора на лечебен режим за различни подгрупи от пациенти.

В съответствие с данните от клиничната програма и въз основа на нашите резултати, може да се заключи, че upadacitinib е ценен инструмент в управлението на аксиалния спондилоартрит. Този лекарствен продукт допринася за значително подобрение на активността на заболяването, независимо от предишния опит, и се очертава като важен принос към оптималната грижа за пациентите с това хронично и инвалидизиращо заболяване.

UPADACITINIB IN REAL CLINICAL PRACTICE: NEW HORIZONS IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

T. Shivacheva¹, Z. Apostolova¹, D. Simonova¹, S. Dimitrov¹, T. Georgiev¹, S. Bogdanova¹,
R. Moraliyska², S. Hristova³, G. Gerganov⁴

Rheumatology Clinic, UMHAT "Sv. Marina" – Varna

¹First Department of Internal Medicine,

²Department of General Medicine

³Department of Clinical Medical Sciences

⁴Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Medical University – Varna

Abstract. Introduction: Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory disorder affecting the axial skeleton, accompanied by pain, restricted mobility, and other symptoms. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) is a metric expressing disease activity, assessing inflammation and symptoms. In clinical trials, upadacitinib has demonstrated reduced axSpA activity, but real-world evidence remains limited.

Objective: The objective of this study is to evaluate the therapeutic effectiveness of upadacitinib in axSpA by analysing its impact on symptoms, activity, and inflammatory markers in real clinical practice. Additional goals include comparing outcomes between biologic-naïve and biologic-experienced patients, as well as assessing the influence of radiographic stage on upadacitinib's therapeutic response. **Methods:** Sixty-four patients with axSpA were enrolled in upadacitinib treatment. Among them, 42 were evaluated after 6 months and 13 after 12 months of therapy. ASDAS was assessed at various time points and analyzed based on prior experience with biologic drugs and radiographic stage of sacroiliitis. **Results:** A notable reduction in mean ASDAS values was observed after 6 months of Upadacitinib treatment (3.5 vs. 1.9, $p < 0.001$), with this reduction being sustained after 12 months (1.6 vs. 1.9, $p > 0.05$). A substantial proportion of patients (80.9%) achieved ASDAS values below 2.1 after 6 months, and this achievement was maintained after 12 months (84.6%, $p > 0.05$). No significant differences were found between biologic-naïve and biologic-experienced patient subgroups (84.2% vs. 78.3%, $p > 0.05$). Similar trends were observed in the analysis of other parameters such as BASDAI, fatigue, pain, CRP, haemoglobin, and ESR. Upadacitinib increased the number of patients with low disease activity regardless of radiographic stage after 6 and 12 months (23.7 vs. 83.3% and 5.7 vs. 85.3%, $p < 0.001$).

Conclusion: Upadacitinib proves to be effective in axSpA treatment. Regardless of demographic, clinical, and radiographic disease characteristics, as well as "biologic-naïve/biofailure" status, Upadacitinib leads to ASDAS improvement after 6 and 12 months of treatment. This medication represents an effective tool in real-world clinical practice for controlling axSpA activity.

Key words: spondyloarthritis, upadacitinib, treatment, clinical practice

Axial spondyloarthritis (axSpA) encompasses both radiographic and non-radiographic axSpA. It represents a chronic inflammatory disorder with a predilection for affecting the axial skeleton. Predominant symptoms commonly include chronic back pain and spinal stiffness, while peripheral and extra-musculoskeletal manifestations also frequently manifest [1]. Managing axSpA poses a challenge due to the complex nature of the diseases and the diversity of potential symptoms.

In recent years, novel biologic and targeted synthetic DMARDs have emerged as significant advancements in axSpA treatment, offering alternatives for patients who exhibit inadequate responses to standard therapies. Among these new

treatments, upadacitinib, a Janus kinase (JAK) inhibitor, stands out. This medication has demonstrated its efficacy in various clinical trials for treating diverse forms of inflammatory joint disorders [2]. On the other hand, real-world clinical practice provides insights into patients' actual experiences with upadacitinib in everyday medical practice. It encompasses patients with various characteristics and circumstances, mirroring the authentic diversity of the patient population. In the real clinical context, various external factors can influence outcomes, making the data more representative of practical reality.

As of our current knowledge, there are no published real-world clinical practice data pertaining to

the assessment of the therapeutic effectiveness of Upadacitinib for spondyloarthritis indication.

OBJECTIVE

The aim of the study is to assess the therapeutic effectiveness of upadacitinib in patients with spondyloarthritis by analysing its impact on symptomatology, disease activity, and inflammatory markers in real clinical practice conditions. Secondary objectives encompass comparing outcomes between patients with no prior experience of biological medications (bionative) and those with previous unsuccessful experiences (biofailure), as well as evaluating the influence of radiological changes on the therapeutic response to upadacitinib.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection: The study included patients with axSpA, aged 18 and above, who initiated treatment with upadacitinib following a thorough clinical assessment, excluding other similar conditions, and in accordance with the current requirements of the NHIF (National Health Insurance Fund).

The diagnosis of axSpA is made based on the 2009 criteria [3]. Patients with axSpA who have structural changes on X-ray images of the sacroiliac joints, showing sacroiliitis, are classified as having radiographic axSpA (raxSpA), which is essentially the same as Ankylosing Spondylitis (AS) for all practical purposes. Those without such changes are classified as non-radiographic axSpA (nr-axSpA).

Study Design: The study is retrospective, encompassing data from the medical archive of the Rheumatology Clinic at UMHAT "Sv. Marina" – Varna. The data were collected during a specific period corresponding to the timeframe of upadacitinib application (from May 2022 to July 2023).

Measurements and Follow-up: Demographic indicators, initial and subsequent values of ASDAS, BASDAS, pain, fatigue, CRP, ESR, and haemoglobin, as well as the radiographic stages of sacroiliitis, have been analyzed for each patient. The values of ASDAS and BASDAI are calculated using widely recognized formulas. ASDAS and BASDAI are categorized according to accepted thresholds for disease activity – remission, low, moderate, and high activity – allowing for a detailed and objective assessment of upadacitinib's impact on axSpA activity. This helps determine whether the treatment contributes to improvement or if additional measures are necessary to control disease activity. The interpretation of results is facilitated, enabling adequate

comparisons between different patient groups and different observation time points.

To examine the dynamics of fatigue and pain during Upadacitinib treatment, the first and second questions from the validated BASDAI scale were employed:

1. How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?
2. How would you describe the overall level of pain in your neck, back, or hip related to Ankylosing Spondylitis (AS) that you have experienced?

Values are collected using a Visual Analogue Scale (VAS), ranging from 0 to 10 for each question. To provide an objective assessment of upadacitinib's impact, average values for fatigue and back pain are used.

Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) in mm/h, C-reactive protein (CRP) in mg/l, and haemoglobin (Hb) in g/l were analyzed through standard laboratory tests with customary reference values before treatment initiation, after 6 and 12 months.

For the purposes of the study, conventional radiography of sacroiliac joints was analyzed for each patient, using a well-known classification in rheumatological practice for sacroiliitis staging.

Study Groups: Patients were categorized into two groups based on their experience with biological medications: those with no previous experience (bionative) and those who had unsuccessful experiences (bioexperience). A comparative analysis was conducted both for the entire group at three time points – before treatment initiation, after 6 and after 12 months of upadacitinib therapy – as well as between the two groups at the same time points: at the beginning of treatment, after the sixth, and after the twelfth month. Throughout the entire period, all patients received a daily dose of 15 mg upadacitinib.

Statistical analysis was conducted using SPSS v23 for Windows. Descriptive statistics, chi-square test, and other non-parametric tests were employed for qualitative variables as necessary. For quantitative variables, mean values and standard deviations were calculated, and Student's t-test and analysis of variance were applied to determine the statistical significance of differences between groups and measurement time points. Correlation analysis and binomial logistic regression were utilized to analyse relationships and influences among different variables. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The results are presented using tabular and graphical methods.

The study was conducted in accordance with ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

RESULTS

The study included 64 patients with axSpA, divided into two groups – those without prior experience with biologic treatments (bionaive) and those with treatment failure from bDMARDs (biofailure). The groups were comparable in terms of age, gender, BMI, obesity status, duration of axSpA, and HLA-B27 positivity (Table 1). The mean age at diagnosis (44.8 vs. 40.4, $p > 0.05$) and the mean duration of axSpA before therapy initiation (6.5 vs. 7.4, $p > 0.05$) were similar between the two groups. HLA-B27 positivity was equally prevalent among bionaive and biofailure patients (66.7 vs. 85.7%, $p > 0.05$).

The subgroup named “Biofailure” includes patients who were primarily on previous therapy with TNFi (94.9%). Anti-IL17 therapy was only used in 5.1% of cases ($p < 0.001$). The average duration of bDMARDs use was 4.5 years before a secondary inadequate response was observed.

Significantly more patients in the “Bionaive” subgroup compared to the “Biofailure” subgroup have III and IV radiographic stages of sacroiliitis (96.0% vs. 74.4%). This difference is statistically significant (p

= 0.026). Between 8.9% and 14.5% of the changes in radiographic sacroiliitis stage are attributed to previous experience with biological medications across the entire study group. Treatment with biological medications (TNFi) is identified as a protective factor for the likelihood of patients having III/IV radiographic sacroiliitis stage (OR 0.121, 95% CI 0.014-1.012, $p = 0.051$).

A significantly higher proportion of bionaive patients compared to biofailure patients had arterial hypertension (AH) (56.0% vs. 28.2%, $p = 0.026$).

Among the 62 axSpA patients, 42 completed a six-month treatment period, and 13 completed a twelve-month treatment period.

ASDAS-CRP

The mean value of ASDAS significantly decreased from 3.5 to 1.9 after 6 months of upadacitinib treatment ($p < 0.001$) and continued to decrease up to the 12th month (1.9 vs. 1.6, $p = 0.02$). Upadacitinib demonstrated comparable effectiveness both in biologic-naive and biofailure patients (Table 2). A significant proportion of patients successfully achieved an ASDAS value below 2.1 after the 6th month; these

Table 1. Clinical-Demographic Characteristics of Patients

	BIONAIVE	BIOFAILURE	P VALUE
Number (%)	25 (39.1)	39 (60.9)	NS
Age (yrs.) mean $\pm$ SD	52.7 $\pm$ 8.2	51.8 $\pm$ 12.0	NS
Gender Male (n, %)	14 (56.0)	24 (61.5)	NS
BMI kg/m ² (mean $\pm$ SD)	26.8 $\pm$ 5.6	29.1 $\pm$ 6.0	NS
BMI > 30 kg/m ²	5 (20.0)	15 (38.7)	NS
Years at AS (mean $\pm$ SD)	44.8 $\pm$ 10.1	40.4 $\pm$ 12.1	NS
Duration of AS-yrs (mean $\pm$ SD)	9.6 $\pm$ 9.9	10.8 $\pm$ 12.5	NS
Duration of AS before treatment – years (mean $\pm$ SD)	6.5 $\pm$ 9.8	7.4 $\pm$ 12.3	NS
Duration of AS before bDMARDs – yrs (mean $\pm$ SD)	NA	6.6 $\pm$ 11.9	NA
Time of bDMARDs – yrs (mean $\pm$ SD)	NA	4.5 $\pm$ 3.6	NA
HLA B27 positive (n/N, %)	12/18 (66.7)	18/23 (85.7)	NS
X ray stage sacroiliitis (n, %)			
nr-AxSpA	0	7 (17.9)	0.002
II	1 (4)	3 (7.7)	NS
III	12 (48.0)	9 (23.1)	0.040
IV	12 (48.0)	20 (51.3)	NS
AH (n, %)	14 (56)	11 (28.2)	0.026
Fatigue (Question 1)	6.5 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 2.6	0.025
Pain (Question 2)	8.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
BASDAI	6.5 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 2.1	< 0.001
ASDAS	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 1.2	NS

Abbreviations: Bionaive: Patients without prior experience with biologic medications. Biofailure: Patients with secondary non-responder status to biologic medications. SD: Standard Deviation. BMI: Body Mass Index. AS: Ankylosing Spondylitis. bDMARDs: Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. HLA: Human Leukocyte Antigen. nr-AxSpA: Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. AH: Arterial Hypertension. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. NS: Non-significant, indicating that differences in the data obtained from the samples are not statistically significant.

results remained consistent up to the 12th month (80.9% vs. 84.6%, respectively, $p > 0.05$), with no significant difference observed between biologic-naïve and biofailure patient subgroups (84.2% vs. 78.3%, respectively, $p > 0.05$) (Figure 1).

BASDAI

The mean value of BASDAI significantly decreased from 5.5 to 2.5 after 6 months of Upadacitinib treatment ($p < 0.001$) and remained at this level up to the 12th month (2.5 vs. 2.25, $p > 0.05$). A significant number of patients achieved a BASDAI value below 4 after the 6th month, and all patients reached this level by the 12th month (90.4% vs. 100%, respectively, $p < 0.001$), with no significant difference observed between biologic-naïve and biofailure patient subgroups (94.7% vs. 95.4%, respectively, $p > 0.05$) (Table 2, Figure 2).

Fatigue

The mean level of fatigue decreased by more than two-fold after 6 months of upadacitinib treat-

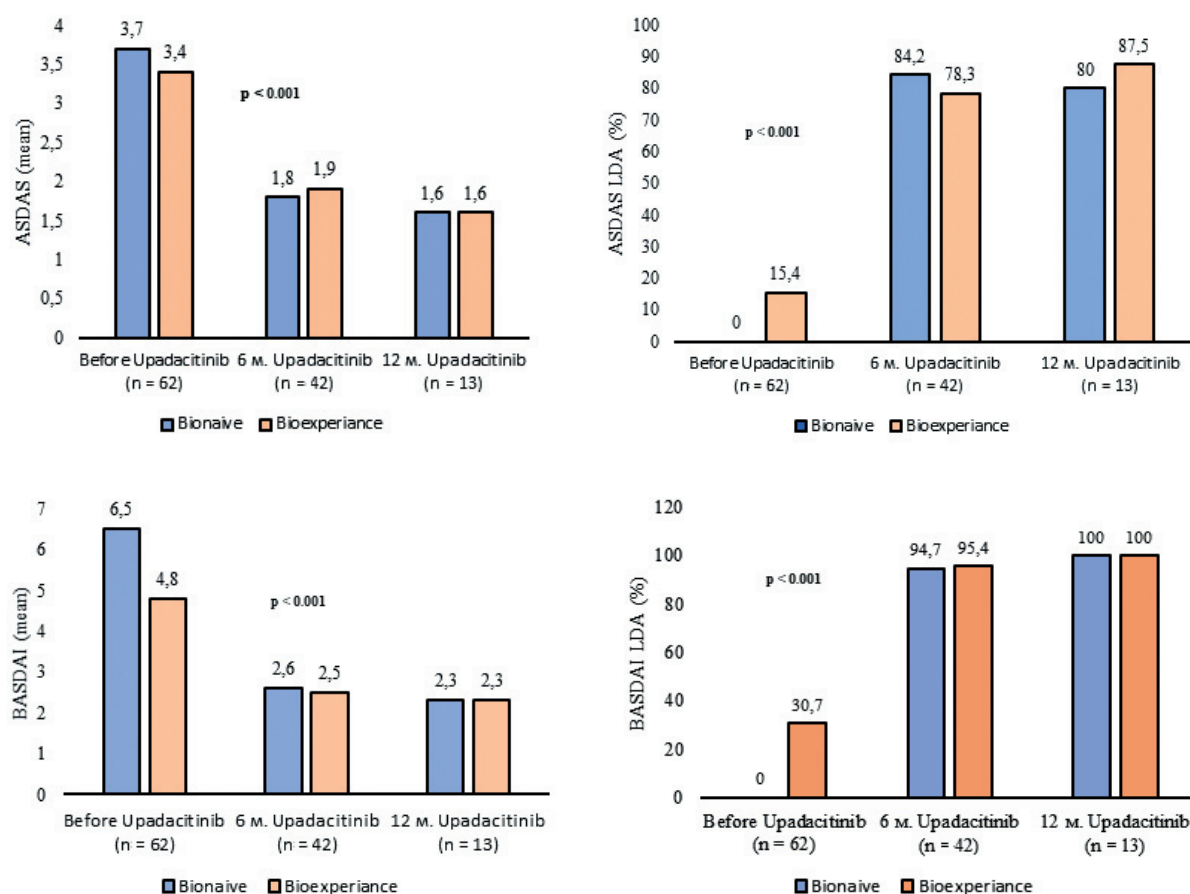
ment and remained at this level until the end of the study (5.6 vs. 2.5 vs. 2.5, $p < 0.001$, $p > 0.05$, respectively). Throughout the analyzed period, no statistically significant difference in the therapeutic response to upadacitinib was observed between the studied groups for this indicator (Table 2).

Pain

Treatment with upadacitinib led to a remarkable reduction in the intensity of pain, with this effect becoming evident after 6 months and continuing after 12 months (6.7 vs. 3.4 vs. 2.9; $p < 0.001$, $p > 0.05$, respectively). Notably, significantly more pain was reported by biologic-naïve patients compared to biofailure patients after 12 months of treatment (3.6 vs. 2.5, $p < 0.001$).

Biological response

A remarkable reduction in CRP levels is observed after 6 months of treatment with Upadacitinib. The mean value decreases from 14.8 to 6.0 ($p = 0.009$). This effect is sustained after 12 months,



Abbreviations: Panel A – change in mean values; Panel B – change in the proportion of patients in LDA; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – low disease activity, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; X-ray stage of axSpa and therapeutic response to Upadacitinib

Fig. 1. Impact of Upadacitinib on AxSpA Activity (ASDAS, BASDAI) – Changes in Mean Values and Proportion of Patients with Low Disease Activity

Table 2. Indicators of axSpA activity in the studied groups during a one-year period of treatment with 15 mg/day. Upadacitinib

Analysis of therapeutic effectiveness	Before Upadacitinib (n = 64)			On the 6th month by Upadacitinib (n = 42)		p-value 0-6 m	At month 12 of Upadacitinib (n = 13)		p-value 6-12 m
	Bionaiive n = 25	Biofailure (n = 39)	p-value	Bionaiive (n = 19)	Biofailure (n = 23)	p-value	Bionaiive (n = 5)	Biofailure (n = 8)	p-value
ASDAS -CRP (mean ± SD)	3.5 ± 1.0			1.9 ± 0.6		< 0.001	1.6 ± 1.2		0.02
	3.7 ± 0.7	3.4 ± 1.1	NS	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	NS	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	NS
ASDAS-CRP < 2.1 (n, %)	6 (9.4)			34 (80.9)		< 0.001	11 (84.6)		NS
	0 (0)	6 (15.4)	0.04	16 (84.2)	18 (78.3)	0.72	4 (80.0)	7 (87.5)	NS
BASDAI (mean ± SD)	5.54 ± 1.8			2.58 ± 1.1		< 0.001	2.25 ± 0.6		NS
	6.5 ± 0.9	4.8 ± 2.1	< 0.001	2.6 ± 0.7	2.5 ± 1.4	NS	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.6	NS
BASDAI < 4.0 (n, %)	12 (18.8)			38 (90.4)		< 0.001	13 (100)		< 0.001*
	0 (0.0)	12 (30.7)	0.002	18 (94.7)	22 (95.4)	NS	5 (100)	8 (100)	NS
Fatigue (mean ± SD)	5.6 ± 2.5			2.5 ± 1.3		< 0.001	2.5 ± 0.9		NS
	6.5 ± 1.8	5.1 ± 2.6	0.025	2.6 ± 1.4	2.3 ± 1.3	NS	2.4 ± 1.5	2.6 ± 0.5	NS
Pain (mean ± SD)	6.7 ± 2.1			3.4 ± 0.8		< 0.001	2.9 ± 0.9		NS
	8.0 ± 0.9	5.8 ± 2.1	< 0.001	3.6 ± 0.9	3.1 ± 0.7	NS	3.6 ± 0.8	2.5 ± 0.7	0.036
CRP - mg/L (mean ± SD)	14.8 ± 23.0			6.0 ± 14.1		0.009	2.8 ± 4.0		NS
	9.3 ± 14.2	14.9 ± 21.7	NS	4.0 ± 9.8	7.5 ± 16.5	NS	1.5 ± 2.4	3.0 ± 4.4	NS
Haemoglobin -g/L (mean ± SD)	137.4 ± 16.2			135.5 ± 12.9		NS	137.0 ± 11.2		NS
	139.8 ± 12.8	137.1 ± 17.4	NS	136.7 ± 11.7	134.2 ± 13.6	NS	142.6 ± 11.6	131.6 ± 9.8	NS
ESR mm/h (mean ± SD)	30.6 ± 25.6			20.6 ± 20.9		0.011	15.1 ± 22.1		NS
	25.5 ± 22.6	35.2 ± 26.1	NS	14.1 ± 17.5	25.6 ± 21.7	NS	13.6 ± 15.5	15.8 ± 9.9	NS

Abbreviations: ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP, BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CRP, C-reactive protein, ESR, erythrocyte sedimentation rate, p value 0-6, the comparison is between 6 months and before treatment, p -value 6-12, the comparison is between 6 and 12 months of treatment

with the mean value further decreasing to 2.8 ($p > 0.05$). No significant differences in mean CRP values are observed based on previous experience with biological medications (Table 2).

Similar effects are observed for ESR levels in patients with AxSpA treated with upadacitinib. A statistically significant reduction is recorded after 6 months of upadacitinib treatment (30.6 vs 20.6, $p = 0.011$), which is maintained after 12 months (20.6 vs 15.1, $p > 0.05$). No significant differences in mean ESR values are observed between the compared groups during treatment (Table 2).

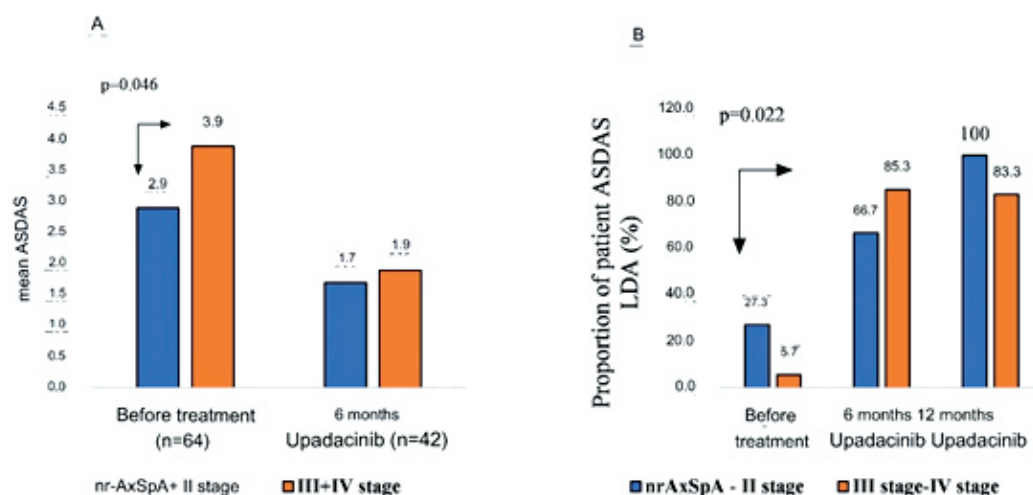
The mean haemoglobin value before starting upadacitinib treatment is 137.4 g/L. After 6 months of upadacitinib application, the mean haemoglobin value decreases to 135.5 g/L, with the difference not being statistically significant. After 12 months, it is 137.0 g/L ($p > 0.05$). No significant difference in haemoglobin levels is observed during upadacitinib treatment based on bionaiive/biofailure status (Table 2).

Before initiating therapy with upadacitinib, patients with non-radiographic/Stage II axSpA exhibit

lower disease activity (measured by ASDAS) compared to patients with advanced structural changes in the disease (Stages III/IV axSpA) (ASDAS = 2.9 versus 3.6, $p = 0.046$). After 6 months of Upadacitinib therapy, the activity of axSpA significantly decreases in both subgroups, without observing a significant difference in ASDAS values between patients with non-radiographic/Stage II sacroiliitis and those with Stage III/IV sacroiliitis (1.7 versus 1.9, $p > 0.05$) (Figure 2, Panel A). Similar findings are observed at the 12-month mark of upadacitinib treatment.

It is observed that a significant portion of patients undergoing a 6-month treatment with upadacitinib achieve low disease activity (ASDAS < 2.1), and these results are consistent both in patients with non-radiographic and II stages of sacroiliitis, as well as those with III and IV radiographic stages of sacroiliitis (66.7% versus 85.3%, $p > 0.05$). These findings remain consistent throughout the entire study period (see Figure 2, Panel B).

During the study period, the following adverse reactions were reported with upadacitinib treatment: asymp-



Abbreviations: Panel A – mean values, Panel B – LDA; nr-AxSpA – non-radiographic axial spondyloarthritis, II, III, IV stage – x-ray stage sacroiliitis, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, LDA – low disease activity.

Fig. 2. Change in ASDAS according to the radiographic stage of sacroiliitis during treatment with Upadacitinib

tomatic urinary tract infections (4.7%), allergic reactions (2.4%). In two patients (4.7%), lack of efficacy was observed as they continued to experience persistent pain symptoms, leading to discontinuation of treatment.

DISCUSSION

The therapeutic strategy for Axial Spondyloarthritis (AxSpA) is of paramount importance in improving the quality of life for patients and reducing symptoms, including fatigue, pain, limited mobility, and inflammation [3]. The field of AxSpA treatment is rapidly evolving, encompassing diverse therapeutic approaches as well as novel medications [1].

One of the key treatment strategies for AxSpA involves the use of biologic (bDMARDs) and targeted synthetic drugs (tsDMARDs), which target specific molecules and pathways in the immune system [4]. The use of biologics and targeted synthetic drugs is based on results from clinical trials that highlight their effectiveness in reducing pain, inflammation, and improving functional ability.

Upadacitinib has been extensively studied in axial SpA through the broad clinical program SELECT AXIS 1, 2, PsA [5, 6, 7].

When discussing the therapeutic strategy, it is important to consider an individualized approach for each patient. This approach involves assessing disease severity, sacroiliitis radiographic stage, comorbidities, and cardiovascular risk factors. Furthermore, the decision to choose a specific therapy should be based on current national and international recommendations that are updated based on new scientific discoveries.

In recent years, aside from TNF and IL-17 inhibitors, JAK inhibitors are also being considered as potential treatment options for AxSpA [8]. At present, recommendations include the use of JAKi in treatment, but due to the lack of direct comparative studies, establishing their efficacy priority over other AxSpA treatments is challenging. Current practice usually involves initiating treatment with TNFi or IL-17i, though recent recommendations do not exclude the possibility of selecting JAKi as an initial option [9].

The results from real-world clinical practice, presented by us in a cohort of 62 patients with AxSpA, reveal that within routine clinical practice, rheumatologists engaged in systemic treatment have significantly older patients compared to those in clinical trials [10].

Upadacitinib is considered for the treatment of axSpA in our real-world clinical setting relatively late after the diagnosis, with similar delays observed in bionative patients and those with previous bDMARDs treatment failure. Similar findings are reported by other authors who observe that there is a period of 5 to 7 years between the onset of symptoms and the diagnosis of axSpA, and treatment initiation occurs even later [11].

In the bioexperience subgroup, the average duration of treatment with biologic agents before signs of an unsatisfactory response become apparent and established is 4.5 years. This represents a significant difference between the subgroups. Within this subgroup, there is an essential period of successful condition management through biologic therapy, after which secondary treatment failure develops [12].

Only after this average 4.5-year period of bDMARDs application are JAKi introduced.

Out of all patients included in the study, 60.5% exhibit bioexperience and are suitable for upadacitinib treatment. For patients without prior experience with biologic agents, upadacitinib is used as a first-line DMARD.

Patients included in the Upadacitinib treatment predominantly exhibit advanced structural changes (82.8% have III/IV radiographic stages of sacroiliitis). Among patients with non-radiographic or II radiographic stages of axSpA, those with prior experience in biologic therapy are mainly present (90.9%). Although not our primary objective, it can be assumed that these observations are linked to the prolonged application of bDMARDs before secondary non-responder status develops. Similar results have already been published by other authors [13, 14, 15]. The patients with non-radiographic/II radiographic stage axSpA are significantly fewer compared to the total number of patients, which limits us from drawing definitive conclusions about the relationship between biologic treatment and radiographic changes. It is important to emphasize that patients without prior treatment experience ("Bionative") are more likely to have a more advanced stage of radiographic changes.

Delving deeper into the data, we can observe an intriguing aspect related to the presence of co-existing arterial hypertension (AH) in the two distinct patient subgroups. According to the data, over half of the patients without prior experience with biologic agents show signs of AH, which is nearly twice as much compared to those who have had prior experience with biologics. The inference that can be drawn is that the administration of the primary preceding biologic medication (TNFi) might be associated with a lower likelihood of AH. Such an association has already been identified, and there are available findings indicating reduced cardiovascular risks in TNFi treatments [16, 17].

Upadacitinib demonstrates remarkable therapeutic effectiveness, reflected in ASDAS, BASDAI scores, levels of fatigue and pain, reductions in ESR and CRP values, both in patients without prior experience with biologic drugs and those with secondary non-response to biologics. Our scientific findings from this study regarding the therapeutic effectiveness of upadacitinib in patients with axSpA in real-world clinical practice correspond to the respective data derived from the SELECT AXIS clinical program. The proportion of patients achieving disease inactivity or low disease activity in axSpA when treated with 15 mg Upadacitinib for 6 and 12 months

(according to ASDAS) align with the results reported in clinical trials of this medication. Within the framework of the SELECT AXIS clinical program, 65% of patients treated with upadacitinib achieve ASDAS < 2.1, which is entirely consistent with our reported results [18].

The results obtained from the 6 and 12-month treatment with Upadacitinib do not correlate with the previous treatment of patients with axSpA (bionative/bioexperience) (16 out of 19, 84.2% versus 18 out of 23, 78.3%, $p > 0.05$, respectively), suggesting that upadacitinib is equally effective both in patients without prior treatment and in those with secondary failure to bDMARDs.

Similar trends are seen in the fully subjective composite measure BASDAI. The average change in BASDAI after 6 months of 15 mg upadacitinib therapy is over 50% of the initial value and is sustained until the end of the study. The relative proportion of patients with BASDAI < 4 is 90.4%, an impressive result. Meanwhile, this outcome is better than the known data from SELECT AXIS 1 [17]. A possible explanation for this difference might be that over half of the patients in the present study have prior experience with biologic drugs. Their initial average BASDAI score is significantly lower compared to biologic-naive patients (4.8 vs. 6.5, $p < 0.001$, mean difference 1.68, 95% CI 0.7-2.62). These patients exhibit better initial results at the start of the study, which might contribute to the better therapeutic response after Upadacitinib application. The degree of fatigue and intensity of spinal pain, included as questions 1 and 2 in the BASDAI and ASDAS assessments, respectively, demonstrate a similar dynamic throughout the analyzed period.

Upadacitinib shows successful and comparable results both in patients with non-radiographic SpA and those with more advanced radiographic sacroiliitis scores. These observations align with the data from upadacitinib's clinical program for the SpA indication. It has been proven to demonstrate effectiveness in cases of both radiographic and non-radiographic SpA [18].

In conclusion, the results of our study highlight the significant therapeutic effectiveness of upadacitinib in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) under real clinical conditions. Upadacitinib's ability to reduce disease activity, measured by ASDAS and BASDAI, as well as its positive impact on pain, fatigue, and inflammatory biomarkers, emphasizes its crucial role in improving patients' quality of life.

The results also demonstrate that upadacitinib shows successful results both in patients who are

naïve (biologic naïve) and those who have previously failed other biologics (biofailure). This aspect underscores the flexibility and potential of upadacitinib to be individually assessed when selecting a treatment regimen for different patient subgroups.

In alignment with data from clinical programs and based on our results, it can be concluded that upadacitinib is a valuable tool in managing axial spondyloarthritis. This medication contributes to a significant improvement in disease activity, regardless of prior experience, and presents itself as a significant contribution to best care for patients with this chronic and debilitating condition.

Библиография / References

3. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, Heijde D van der. Axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; 80:15.
4. Braun J, Kiltz U, Baraliakos X. Management of Axial Spondyloarthritis – Insights into Upadacitinib. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Oct 19;16:3609-3620.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:777-783.
6. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clinic Proceedings* 2020;95:2499-2508.
7. Zhao SS, Harrison SR, Chan A et al. Treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology Advances in Practice* 2023;7.
8. Heijde D van der, Song I-H, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2019;394:2108-2117.
9. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2022;400:369-379.
10. Baraliakos X, Ranza R, Östör A et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and axial involvement: results from two phase 3 studies. *Arthritis Research & Therapy* 2023;25.
11. Paroli M, Caccavale R, Paroli MP et al. Janus Kinase Inhibitors: A New Tool for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1027.
12. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:19-34.
13. Jones A, Harrison N, Jones T et al. Time to diagnosis of axial spondyloarthritis in clinical practice: signs of improving awareness? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2126-2127.
14. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM et al. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. *Adv Ther.* 2022;39(4):1490-1501.
15. Dougados M, Maksymowych WP, Landewé RBM, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARC trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:221-7.
16. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X. Rheumatologists of the Swiss clinical quality management program. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77:63-9.
17. Micheroli R, Kissling S, Bürki K, et al. Sacroiliac joint radiographic progression in axial spondyloarthritis is retarded by the therapeutic use of TNF inhibitors: 12-year data from the SCQM registry. *RMD Open* 2022;8:e002551.
18. Nair S, Singh Kahlon S, Sikandar R et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e26430.
19. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F1005-F1008.
20. Van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2019.
21. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Jul 30;400(10349):369-379.

Постъпил за печат: 30.10.2023 г.

Submitted: 30.10.2023

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Таня Кирилова Шивачева дм
тел.: +359888306755
e-mail: shiva5820022000@yahoo.com

✉ Correspondence address:

Assoc. Prof. T. Shivacheva, PhD
tel.: +359888306755
e-mail: shiva5820022000@yahoo.com

ПОВИШЕНО НИВО НА С3 В СИНОВИАЛНА ТЕЧНОСТ ПРИ БОЛНИ С АКТИВИРАНА ГОНАРТРОЗА КАТО ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН ТАРГЕТ – ПИЛОТНА ГРУПА ПАЦИЕНТИ ОТ ОТДЕЛЕНИЕТО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ НА УМБАЛ – БУРГАС

И. Момчева

УМБАЛ – Бургас

Резюме. Клиничното протичане на остеоартрозата (ОА) свидетелства за ролята на нискостепенния синовит като основен двигател на дегенеративния процес. Компоненти на екстрацелуларен матрикс, фибронектинови изоформи, фрагменти от хиалуронова киселина са предполагаеми лиганди за DAMPs (в частност TLR). Фракциите на комплемента се свързват към съответните рецептори по повърхността на клетъчните мембрани на хондроцити и синовиоцити чрез TLR. Дали каскадата на комплемента играе роля само на очистираща система и/или на водещ патогенетичен фактор при активирана ОА? Целта на настоящото наблюдение е да даде отговор на този въпрос. В наблюдението бяха обхванати 50 пациенти с активирана ОА на колянна става. Изследвахме нива на С3 и С4 фракции на комплемента в кръвната плазма и синовиалната течност. Установихме, че стойностите на изследваните протеини в синовиалната течност са средно 34,90% за С3 и 30,97% за С4 от стойностите им в кръвната плазма при общоприета норма от 10% за нива на комплемента в здрава става. Наблюдението относно силата на корелация между посочените резултати и рентгеновия стадий потвърждава по-силна корелация на получените резултати при по-ранните стадии на болестта, когато активността на процесите на репарация са по-изразени. По този начин обективизирахме патогенетичната роля на комплемента в артрозния процес, както и ролята му в почистване на ставното пространство от деградиционни продукти. Възниква въпросът дали лекарствено въздействие за балансиране на активирането на комплемента може да представлява бъдеща терапевтична стратегия при лечение на ОА и да предотврати прогресията ѝ.

Ключови думи: остеоартроза, фракции на комплемента, вроден имунен отговор, нискостепенно възпаление

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото разбиране за остеоартрозата (ОА) е, че тя е хетерогенно, многофакторно, многоизмерно, многопроизходно хетерогенно заболяване [1]. Пациенти с ОА на коляното са с много различни фенотипове, дефинирани като подтипове на ОА, с различни патогенетични механизми, структурни характеристики, клинични прояви и техните функционални последствия. Сред научните среди има и предложения за патогенетично определение: „ОА е заболяване, засягащо подвижните стави, характеризиращо се с клетъчен дистрес и деградация на екстрацелуларен матрикс, предизвикани от микро- и макроувреди, което води до активиране на неадаптивни възстановителни реакции, включително и чрез провъзпалителните пътища на вродения имунитет“ [2].

Поради отсъствие на системно възпаление и неутрофили в синовиалната течност, ОА доскоро е била определяна като невъзпалително заболяване. Днес се счита, че нискостепенното възпаление е основен двигател на дегенератив-

ния процес при това заболяване [3]. Клиничното протичане на болестта подкрепя този факт. Необходимо е количествено определяне на активността на синовита в остеоартрозната става преди появата на необратима структурна увреда, което ще даде възможност за своевременно иновативно терапевтично поведение, подобно на парадигмата, която вече се прилага за ранното агресивно лечение на РА [4]. Данните от последните проучвания подкрепят тезата, че нискостепенното възпаление при ОА включва ангажиране на toll-подобни рецептори (TLR) и активиране на комплементната каскада чрез деградиционните продукти при ставна деструкция [5, 6, 7]. TLR7 полиморфизъм в китайската популация определя predisпозицията към ОА на колянната става, тежестта на ОА и риска от синовит [8]. Хрущялните фрагменти могат да играят роля на неоантигени, индуциращи асептично възпаление [10].

Понастоящем са налични данни от множество проучвания относно водещата роля на вродения имунитет при ОА [11, 12]. Активирането на вродения имунен отговор стартира със стимули-

ране на рецептори по клетъчната мембрана за разпознаване на секретирани от патогена молекули – PAMPs. Извън случаите на инфекция същите рецептори разпознават и се активират при увреждане на клетки и извънклетъчен матрикс (DAMPs) [13]. В условия на дегенеративни процеси в ставата компоненти на ЕЦМ, фибронектинови изоформи, фрагменти от хиалуронова киселина са предполагаеми лиганди за DAMPs. В групата на DAMPs са и toll-like receptors (TLRs) [14, 15, 16]. Нарушаването на матриксната хомеостаза в хода на ОА е пример за активиране на тези рецептори при хронична увреда. TLRs 1-7 и 9 са открити в синовиума при пациенти с ОА в *in vitro* изпитвания [17, 18].

Хуморалните фактори на вродения имунитет са CRP и системата на комплемента. Трите пътя на активиране на комплемента имат общ ключов етап – протеаза C3 конвертаза. Тя разцепва и активира C3 фактора на комплемента, създавайки C3A и C3B [19, 20]. Продуктите от разграждането на C3 могат да служат за оценка на активацията на комплементарната система. За разлика от посочените C3 фрагменти, C3c не се свързва с други структури, като патогени, клетъчни рецептори и плазмени протеини, има по-дълъг полуживот. C3c е стабилен и надежден за оценка на C3 нивата в лабораторните изследвания [21, 22]. На повърхността на много клетки има рецептори за комплемента – CR. Тяхната функция е да адхезират прицелните за фагоцитоза обекти. А чрез C3R се активират самата комплементарна каскада, а също така и кислородният метаболизъм на клетката, който има основно значение за фагоцитозата [23, 24]. Крайният резултат от активиране на комплемента е лиза на таргетните клетки, опсонизация, последвани от хемотаксис на макрофаги и неутрофили, фагоцитоза и транспорт на имунни комплекси до купферовите клетки в черния дроб и до слезка с цел почистването им [25]. Отделно от основната, еволюционно детерминирана функция на системата на комплемента – защита от патогени, тя играе роля и в отстраняването на клетъчните отломки и имунни комплекси, опсонизация и стимулиране на В- и Т-лимфоцити [26]. Апоптоични хондроцити, различни компоненти на ЕСМ и техни фрагменти в дегенеративните стави са отделен клас мощни активатори на комплемента [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Общоприетата норма за ниво на комплемента в ставната течност е около 10% от плазмените нива. Досегашните проучвания при остеоартроза сочат по-високи нива в сравнение със здрави.

Локалното производство на фракции на комплемента от различни тъкани е от значение за тъканната хомеостаза. Доказва се, че в синовиума на човешки стави се произвеждат компонентите на комплемента от C1 до C9 [33], с изключение на C8 и пропердин [34]. Фракциите на комплемента се свързват към съответните рецептори по повърхността на клетъчните мембрани на хондроцити и синовиоцити чрез TLR [35]. Пред науката все още стои недоизясненият въпрос дали каскадата на комплемента играе роля само на почистваща система и/или на водещ патогенетичен фактор при активирана ОА.

Цел и задачи

Хипотезата на настоящото изследване е откриване на доказателства за пряко участие на комплемента в патогенезата на остеоартрозната болест.

Целта на изследването е да бъдат измерени нивата на фракциите на комплемента с оглед установяване на клиничното им значение при пациенти с активирана остеоартроза.

Задачи:

- Подбор на болни с активирана гонартроза според ACR критерии (1991) и липса на друго заболяване, което би причинило ставен хидропс.

- Верификация на рентгенологичния стадий по скалата на Kellgren-Lawrence.

- Използване на ултрасонография за доказване на синовиален излив и при контролирана артроцентеза.

- Изследване на C3 и C4 фракции на комплемента в кръвна плазма и синовиална течност.

- Сравнителен анализ на нивата им в двете телесни течности и търсене на корелационна зависимост.

МАТЕРИАЛ

В наблюдението бяха обхванати 50 пациенти на възраст между 50 и 90 години, изпълняващи ACR критериите за ОА на колянна става. Всички участници в изследването подписаха формуляр за информирано съгласие. Научното изследване бе одобрено от Комисията по етика на УМБАЛ – Бургас (Протокол от заседание на комисията от 23.01.2019 г). Изследванията се извършваха съобразно изискванията за добра клинична практика (Good Clinical Practice) и спазване на Декларацията от Хелзинки за правата на изследваните лица.

КРИТЕРИИ

Включващи критерии: Единствен включващ критерий бе наличие на хидропс на колянната става (признак на активирана ОА) при пациенти с артрозна болест, независимо от рентгеновия стадий по Kellgren-Lewrence.

Исключващи критерии:

– Коморбидност с други ревматични заболявания, в т.ч. РА, псориаатичен артрит, спондилоартрит, СЗСТ, васкулити, подагра, фибромиалгия и др.;

– Всички противопоказания за артроцентеза;
– Тежки декомпенсирани придружаващи заболявания; много ниски стойности на АН;
– Имунокомпрометирани болни;
– Анамнеза за вазовагален шок, бременност, кърмене;

– Анамнеза за лечение със системни ГК през последните 3 месеца или вътреставни депо-ГК през последните 6 месеца;

– Прием на НСПВС през последните 7 дни;
– Отказ от страна на пациента за артроцентеза.

Преданалитичните предизвикателства са една от основните причини, поради които комплементът не е добре проучен през последните 100 години. Комплементните протеини са температурно и времево лабилни. Нестабилността на пробите е първият проблем за изследването им. Коагулацията също може да активира комплемента, тъй като коагулационните ензими могат да разцепят комплементните компоненти на активиращи фрагменти. Затова се изследва комплемент в плазма, а не в серум. Вискозитетът на синовиалната течност затруднява анализа. Добавяхме хиалуронидаза към ставната течност, като получените впоследствие резултати от лабораторния анализ коригирахме спрямо фактора на разреждане 1,4 [39].

Базирайки се на изброените дотук преданалитични условия и препоръки по получаване и съхранение на пробите, приехме нашия работен протокол.

МЕТОДИ

Клинични методи

– Чрез венепункция се вземаха 3 мл венозна кръв в моновета с EDTA. След отделяне на кръвна плазма, тя се изследваше за нивата на С3 и С4 фракции на комплемента.

– Получената чрез артроцентеза синовиална течност се поставяше също в моновета с EDTA, след което двете проби се изследваха съответно за нивата на С3 и С4.

Лабораторни методи

Получените по описания начин кръвна плазма и проби от синовиална течност се изпращаха в сертифицирана клинична лаборатория. След това сравнявахме плазмената и синовиалната концентрация. Пробите бяха изработени в сертифицирана лаборатория „Лина“ – Бургас, на апарат Cobas c501, с реактиви на фирма Roche и калибрация за С3, С4 – с.f.a.c. Пр. С3 и С4 се изследваха с имунотурбидиметричен анализ, лабораторно стандартизиран метод oteins (според 36, 37).

Инструментални методи

За верификация на рентгеновия стадий по скалата на Kellgren-Lewrence при всички участници в проучването бе проведена конвенционална рентгенография в право положение на тялото в позиция „Schuss“. Верифициране на синовиален излив в колянна става се извършваше с ултрасонография, която при нужда се ползваше и за контролирана артроцентеза.

Статистически методи

– Използваният програмен продукт за статистическа обработка на данните бе **IBM SPSS Statistics 20**.

– Основният използван статистически метод в работата ни бе проверката на статистическата хипотеза за зависимите извадки, или т.нар **Т-критерий на Стюдънт**. Заложеното от нас алфа-равнище на значимост бе 1%, или 0,01, което гарантира 99% вероятност на получените резултати в заложената от нас хипотеза.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати за синовиалните нива на С3 спрямо плазмените

Средният процент на стойностите на С3 в синовиалната течност за извадката е 34.90% от плазмените нива. P-value = 0.0000 => Отхвърляме H_0 в полза на H_1 при равнище на значимост $\alpha = 1\% \Rightarrow$ С 99% сигурност можем да кажем, че средната за генералната съвкупност е по-голяма от 10% (норма според използваната литература) при пациенти с активирана артроза на колянна става (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Средни нива C3 в ст. теч. спрямо плазмени

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PercentC3	50	34.898334	18.3458908	2.5945008

Таблица 2. Средни нива C3 в ст. теч. спрямо плазмени

One-Sample Test						
	Test Value = 10					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
PercentC3	9.597	49	.000	24.8983335	17.945196	31.851471

Резултатите за синовиалните нива на C4 спрямо плазмените са представени в таблица 3 и 4. Средният процент на синовиалните нива на C4 за извадката е 30.97% от плазмените. P-value = 0.0000 => Отхвърляме H_0 в полза на H_1 при равнище на значимост $\alpha = 1\%$ => С 99% сигурност можем да кажем, че средната за генералната съвкупност е по-голяма от 10% (норма според използваната литература) при пациенти с активна артроза на колянна става.

Таблица 3. Средни нива C4 в ст. теч. спрямо плазмени

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PercentC4	50	30.972715	19.7838817	2.7978634

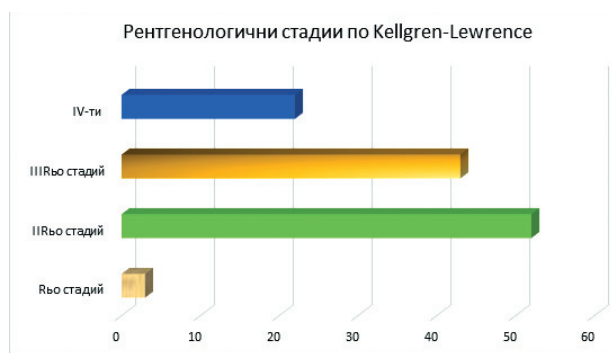
Таблица 4. Средни нива C4 в ст. теч. спрямо плазмени

One-Sample Test						
	Test Value = 10					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
PercentC4	7.496	49	.000	20.9727146	13.474575	28.470854

След анализиране на получените резултати при изследваната група от 50 пациенти с активна артроза на колянна става се установи, че стойностите на изследваните протеини в синовиалната течност са средно 34,90% за C3 и 30,97% за C4 от стойностите им в кръвната плазма при общоприета норма от 10% за нива на комплемент в здрава става.

Настоящото изследване количествено оценява залавянето на комплемента за клетъчни отломки и фрагменти и като краен етап от активирането му – очистването на този детрит от ставното пространство.

Наблюдението относно силата на корелация между посочените резултати и рентгенологията потвърждават по-силна корелация на получените резултати при по-ранните стадии на болестта, когато активността на процесите на репарация са по-изразени.



Фиг. 1

Изводи

1. Настоящото научно изследване обективизира участието на комплемента в патогенезата на активираната артрозна болест;

2. Подкрепя се фактът, че при ОА активирането на комплемента е по алтернативния път (по-високи стойности на C3 в ст. течност в сравнение с C4);

3. Потвърждава се участието на комплемента в процеса на елиминиране на деградационни продукти от ставното пространство при ОА на колянна става;

4. Установява се по-силна зависимост между повишените клинични показатели и рентгенографските промени в колянната става в по-ранните стадии на болестта, когато активността на процесите на репарация е по-изразена;

Обективизирайки патогенетичната роля на комплемента в артрозния процес, настоящото изследване може да даде насока за бъдеща терапевтична стратегия.

Обсъждане

Настоящите терапии на ОА обикновено са насочени към облекчаване на болката, подобряване на функцията на ставите и обучение на пациента. Разбира се, нефармакологичните методи, като всички типове физическа активност, редукция на телесно тегло с повече от 10% и физикалната терапия, са от полза за носещите стави и аксиалния скелет. Най-често прилаганите лечебни средства, като нестероидни противовъзпалителни средства – неселективни и COX-2 селективни, неопиоидни и опиоидни аналгетици, SYSADOA, вътреставни инжекции с депо-глюкокортикоиди, хиалуронова киселина и PRP, предлагат само симптоматично облекчение и възможно забавяне на структурната увреда в ранните стадии на заболяването.

Разработването на медикаменти за остеоартроза изостава в годините в сравнение с възпа-

лителните ставни заболявания. Болестомодифициращи средства са крайно необходими. От около 90 години се дискутират различни таргети за лечение на ОА. Въпреки ясната роля на възпалението при ОА, използването на системни и/или вътреставни биологични средства за инхибиране на TNF α и IL-1 β се оказаха разочарователни [42]. Във фаза 3 на клинично проучване са: антицитокиново средство срещу гранулоцито-макрофаг колонистимулиращ фактор; Wnt инхибитор Lorcivivint (SM04690, Biosplice) за интраартикуларно приложение; инхибитор на интерлевкин-1 канакинумаб (Ilaris, Novartis); синтетичен трансдермален канабидиол; селективен агрегация инхибитор; орален Катепсин К-инхибитор; антитела срещу NGF (Merck) (растежен фактор на нервите); клетъчни и генни терапии; Sprifermin, FGF-18 (фи-

бробластен растежен фактор 18) за интраартикуларно приложение. Инхибирането на TLR като нова терапевтична възможност в ревматологията е свързано със следните проблеми: ускорена бъбречна експресия, неточно биоразпределяне в тъканите, разграждане в ендозомите (би могло да се реши с пегилиране). Използването на скелетни стволови клетки като регенеративна терапия може да е обещаващ метод поради потенциала си да повлияе регенерацията на хрущяла и да надхвърли ефективността на групата лекарства за борба с болка.

Възниква въпросът дали лекарствено въздействие за балансиране на активирането на комплемента може да представлява бъдеща терапевтична стратегия при лечение на ОА и да предотврати прогресията ѝ [43].

INCREASED LEVEL OF C3 IN SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH ACTIVATED OSTEOARTHRITIS AS A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC TARGET – PILOT GROUP OF PATIENTS FROM THE RHEUMATOLOGY DEPARTMENT AT UMHAT BURGAS

I. Momcheva

UMHAT – Burgas

Abstract: *The clinical course of osteoarthritis (OA) indicates the role of low-grade synovitis as the main driver of the degenerative process. Components of the extracellular matrix, fibronectin isoforms, and fragments of hyaluronic acid are presumed ligands for DAMPs (particularly TLR). Complement fractions bind to the corresponding receptors on the cell membranes of chondrocytes and synoviocytes through TLR. Does the complement cascade play a role only as a clearing system and/or a leading pathogenetic factor in activated OA? The aim of this study is to answer this question. The study included 50 patients with activated OA of the knee joint. We examined the levels of C3 and C4 complement fractions in the blood plasma and synovial fluid. We found that the values of these proteins in synovial fluid were on average 34.90% for C3 and 30.97% for C4 of their values in blood plasma, with a generally accepted norm of 10% for complement levels in a healthy joint. The observation regarding the strength of correlation between the above results and the radiological stage confirmed a stronger correlation of the obtained results in the earlier stages of the disease when the activity of the repair processes is more pronounced. In this way, we objectified the pathogenetic role of complement in the arthritic process, as well as its role in clearing the joint space from degradation products. The question arises whether pharmacological intervention to balance complement activation could represent a future therapeutic strategy in the treatment of OA and prevent its progression.*

Key words: *osteoarthritis, complement fractions, innate immune response, low-grade inflammation*

INTRODUCTION

The current understanding of osteoarthritis (OA) is that it is a heterogeneous, multifactorial, multidimensional, and polyorigin heterogeneous disease [1]. Patients with OA of the knee exhibit various phenotypes, defined as subtypes of OA, with different pathogenetic mechanisms, structural characteristics, clinical manifestations, and functional consequences. Within the scientific community, there are proposed pathogenetic definitions: "OA is a disease affecting mobile joints, characterized by cellular distress and degradation of the extracellular matrix, caused by micro- and macro-injuries, leading to the activation of non-adaptive repair reactions, including through the innate immune system's inflammatory pathways" [2].

Due to the absence of systemic inflammation and neutrophils in synovial fluid, OA was previously described as a non-inflammatory disease. Today, it is believed that low-grade inflammation is a primary driver of the degenerative process in this condition [3]. The clinical course of the disease supports this fact. Quantitative determination of synovitis activity in osteoarthritic joints before the occurrence of irreversible structural damage is necessary, enabling

timely innovative therapeutic intervention similar to the paradigm applied in the early aggressive treatment of rheumatoid arthritis (RA) [4]. Recent research data support the hypothesis that low-grade inflammation in OA involves the engagement of toll-like receptors (TLR) and activation of the complement cascade through degradation products during joint destruction [5, 6, 7]. TLR7 polymorphism in the Chinese population determines susceptibility to knee OA, the severity of OA, and the risk of synovitis [8]. Cartilage fragments may act as neoantigens inducing aseptic inflammation [10].

Currently, there is a wealth of data on the leading role of innate immunity in OA [11, 12]. Activation of the innate immune response begins with the stimulation of cell membrane receptors recognizing molecules secreted by pathogens – PAMPs. In cases of cell and extracellular matrix damage, these receptors also recognize and activate DAMPs (damage-associated molecular patterns) [13]. In the context of degenerative processes in the joint, components of the extracellular matrix, fibronectin isoforms, and hyaluronic acid fragments are presumed DAMP ligands. Toll-like receptors (TLRs) are among the DAMPs [14, 15, 16]. The disruption of matrix ho-

meostasis during OA is an example of the activation of these receptors in chronic injury. TLRs 1-7 and 9 have been found in the synovium of OA patients in vitro studies [17, 18].

The humoral factors of the innate immune system include CRP (C-reactive protein) and the complement system. The three pathways of complement activation share a key stage – C3 convertase, which cleaves and activates C3, generating C3a and C3b (19, 20). The degradation products of C3 can serve as markers for complement system activation. Unlike the aforementioned C3 fragments, C3c does not bind to other structures such as pathogens, cell receptors, and plasma proteins, and it has a longer half-life. C3c is stable and reliable for assessing C3 levels in laboratory tests [21, 22]. Cell surface receptors for complement, called CRs, are found on many cells. Their function is to adhere to objects targeted for phagocytosis. Complement activation itself is triggered through C3R, and it also plays a role in the cell's oxygen metabolism, which is crucial for phagocytosis [23, 24]. The end result of complement activation is the lysis of target cells, opsonization, followed by the chemotaxis of macrophages and neutrophils, phagocytosis, and the transport of immune complexes to Kupffer cells in the liver and to the spleen for clearance [25]. Apart from its primary, evolutionarily determined role in the protection against pathogens, the complement system also plays a role in the removal of cellular debris and immune complexes, opsonization, and the stimulation of B and T lymphocytes [26]. Apoptotic chondrocytes, various components of the extracellular matrix, and their fragments in degenerative joints represent a distinct class of potent complement activators [27, 28, 29, 30, 31, 32].

The generally accepted norm for complement levels in synovial fluid is around 10% of plasma levels. Previous studies in osteoarthritis have shown higher levels compared to healthy individuals. The local production of complement fractions by various tissues is essential for tissue homeostasis. It has been shown that components of the complement system from C1 to C9 are produced in the synovium of human joints, with the exception of C8 and properdin [33], except for C8 and properdin [34]. Complement fractions bind to the respective receptors on the cell membranes of chondrocytes and synoviocytes through TLR [35]. The question of whether the complement cascade plays a role solely as a clearing system and/or as a leading pathogenetic factor in activated OA remains unanswered.

Goals and objectives of the pilot group study on oa

The hypothesis of this study is to find evidence for the direct involvement of the complement system in the pathogenesis of osteoarthritic disease.

The aim of the study is to measure the levels of complement fractions to establish their clinical significance in patients with activated osteoarthritis.

Objectives

Selection of patients with activated gonarthrosis according to ACR criteria (1991) and the absence of any other condition that could cause joint effusion.

Verification of the radiological stage using the Kellgren-Lawrence scale.

Utilization of ultrasonography to confirm synovial effusion and controlled arthrocentesis.

Examination of C3 and C4 complement fractions in blood plasma and synovial fluid.

Comparative analysis of their levels in both bodily fluids and the search for a correlational relationship.

MATERIALS

The study included 50 patients aged between 50 and 90 years who met the ACR criteria for knee osteoarthritis. All participants in the study signed an informed consent form. The scientific research was approved by the Ethics Committee of UMHAT Burgas AD (Minutes of the committee meeting dated January 23, 2019). The investigations were conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice and adhered to the Helsinki Declaration on the rights of research subjects.

CRITERIA

Inclusion Criteria: The sole inclusion criterion was the presence of knee joint effusion (a sign of activated OA) in patients with osteoarthritic disease, regardless of the radiological stage according to Kellgren-Lawrence.

Exclusion Criteria:

- Comorbidity with other rheumatic diseases, including RA, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, SLE, vasculitis, gout, fibromyalgia, and others.
- All contraindications for arthrocentesis.
- Severe decompensated accompanying illnesses; very low AN (antinuclear antibody) values.
- Immunocompromised patients.
- History of vasovagal shock, pregnancy, breast-feeding.

– History of systemic glucocorticoid treatment in the last 3 months or intra-articular depot glucocorticoid treatment in the last 6 months.

- Use of NSAIDs in the last 7 days.
- Patient refusal for arthrocentesis.

Prenalytical challenges are one of the main reasons why the complement system has not been well studied in the last 100 years. Complement proteins are temperature and time-sensitive. The instability of samples is the first problem for their analysis. Coagulation can also activate the complement since coagulation enzymes can cleave complement components into activating fragments. Therefore, complement is studied in plasma rather than serum. The viscosity of synovial fluid complicates the analysis. We added hyaluronidase to the joint fluid, and the subsequent results were adjusted for a dilution factor of 1.4 [39].

Based on the aforementioned preanalytical conditions and recommendations for sample collection and storage, we adopted our working protocol.

METHODS

Clinical Methods

– A venous blood sample of 3 ml was obtained through venipuncture using EDTA monovettes. After the separation of blood plasma, it was analyzed for the levels of C3 and C4 complement fractions.

– Synovial fluid obtained through arthrocentesis was also placed in EDTA monovettes. Subsequently, both samples were analyzed for the levels of C3 and C4.

Laboratory Methods

The obtained plasma and synovial fluid samples, as described above, were sent to a certified clinical laboratory. Plasma and synovial concentrations were then compared. The samples were processed at the certified “Lina” Laboratory in Burgas on a Cobas c501 analyzer, using Roche reagents and calibration for C3, C4 – c.f.a.c. Pr. C3 and C4 were analyzed using an immunoturbidimetric assay, a laboratory-standardized method (according to 36, 37).

Instrumental Methods

To verify the radiological stage according to the Kellgren-Lawrence scale in all study participants, conventional X-ray imaging was performed in an upright position in the “Schuss” position. Verification of synovial effusion in the knee joint was performed using ultrasonography, which was also used for controlled arthrocentesis when necessary.

Statistical Methods

The software used for statistical data processing was IBM SPSS Statistics 20.

The primary statistical method used in our work was the test of the statistical hypothesis for paired samples, known as the Student's t-test. The alpha level of significance used was 1% or 0.01, guaranteeing a 99% probability of the obtained results under the hypothesis we set.

RESULTS

Results for synovial C3 levels compared to plasma: The average percentage of C3 values in synovial fluid for the sample is 34.90% of the plasma levels. P-value = 0.0000 => We reject H_0 in favor of H_1 at a significance level of $\alpha = 1\%$ => With 99% confidence, we can say that the mean for the general population is greater than 10% (the norm according to the literature used) in patients with activated knee osteoarthritis (Tables 1 and 4).

Table 1. Average levels of C3 in synovial fluid versus plasma

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PercentC3	50	34.898334	18.3458908	2.5945008

Table 2. Average levels of C3 in synovial fluid versus plasma

One-Sample Test						
	Test Value = 10					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
PercentC3	9.597	49	.000	24.8983335	17.945196	31.851471

The results for synovial C4 levels compared to plasma are presented in Tables 11 and 12. The average percentage of synovial C4 levels for the sample is 30.97% of the plasma levels. P-value = 0.0000 => We reject H_0 in favor of H_1 at a significance level of $\alpha = 1\%$ => With 99% confidence, we can say that the mean for the general population is greater than 10% (the norm according to the literature used) in patients with activated knee osteoarthritis.

Table 3. Average levels of C4 in synovial fluid versus plasma

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PercentC4	50	30.972715	19.7838817	2.7978634

Table 4. Average levels of C4 in synovial fluid versus plasma

One-Sample Test						
	Test Value = 10					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
PercentC4	7.496	49	.000	20.9727146	13.474575	28.470854

After analyzing the obtained results in the examined group of 50 patients with activated knee osteoarthritis, it was found that the values of the studied proteins in the synovial fluid are on average 34.90% for C3 and 30.97% for C4 of their values in the blood plasma, with a generally accepted norm of 10% for complement levels in a healthy joint.

The present study quantitatively assesses the trapping of complement for cellular debris and fragments and, as a final stage of its activation, the clearance of this detritus from the joint space.

The observation regarding the strength of the correlation between the above-mentioned results and the radiological stage confirms a stronger correlation of the obtained results in the earlier stages of the disease when the activity of the repair processes is more pronounced.

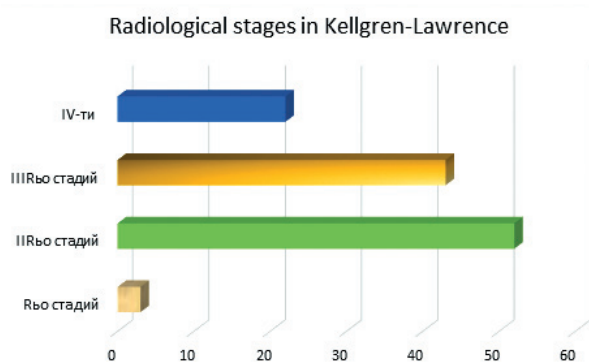


Fig. 1

CONCLUSIONS

The present scientific study objectifies the involvement of complement in the pathogenesis of activated osteoarthritic disease.

It supports the fact that in OA, complement activation occurs through the alternative pathway (higher levels of C3 in synovial fluid compared to C4).

It confirms the involvement of complement in the process of eliminating degradation products from the joint space in knee OA.

We found a stronger correlation between elevated clinical indicators and radiographic changes in the knee joint in the earlier stages of the disease when the activity of repair processes is more pronounced.

By objectifying the pathogenetic role of complement in the osteoarthritic process, the present study may provide direction for future therapeutic strategies.

POSSIBILITIES

Current therapies for osteoarthritis (OA) are typically aimed at pain relief, improving joint function, and patient education. Non-pharmacological methods,

such as all types of physical activity, weight reduction by more than 10%, and physical therapy, are beneficial for weight-bearing joints and the axial skeleton. The most commonly used treatments, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – non-selective and COX-2 selective, non-opioid and opioid analgesics, SYSADOA, intra-articular injections with depot glucocorticoids, hyaluronic acid, and PRP, offer only symptomatic relief and the possibility of slowing structural damage in the early stages of the disease.

The development of medications for osteoarthritis lags behind that of inflammatory joint diseases. Disease-modifying agents are urgently needed. Various treatment targets for OA have been discussed for about 90 years. Despite the clear role of inflammation in OA, the use of systemic and/or intra-articular biological agents to inhibit TNF α and IL-1 β proved disappointing. In phase 3 clinical trials are: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody; Wnt inhibitor Lorecivint (SM04690, Biosplice) for intra-articular application; interleukin-1 inhibitor canakinumab (Ilaris, Novartis); synthetic transdermal cannabidiol; selective aggrecanase inhibitor; oral Cathepsin K inhibitor; anti-NGF (nerve growth factor) antibodies (Merck); cellular and gene therapies; Sprifermin, FGF-18 (fibroblast growth factor 18) for intra-articular application. Inhibiting TLR as a new therapeutic option in rheumatology is associated with the following issues: accelerated renal excretion, imprecise tissue distribution, degradation in endosomes (which could potentially be solved by pegylation). Skeletal stem cells - as a regenerative therapy, may be a promising method due to their potential to influence cartilage regeneration and potentially surpass the effectiveness of pain management drug groups.

The question arises whether pharmacological intervention to balance complement activation could represent a future therapeutic strategy for OA treatment and prevent its progression.

Библиография / Reference

1. Mobasheri A, Kapoor M, Amanda Ali S, et al. The future of deep phenotyping in osteoarthritis: How can high throughput omics technologies advance our understanding of the cellular and molecular taxonomy of the disease? *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;3:100144. doi: 10.1016/j.ocarto.2021.100144
2. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(8):1233-41. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036
3. Bijlsma J WJ, Burmester G, Silva J, et al. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases, p. 444-450.
4. Knevel R, Schoels M, Huizinga T et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a system-

- atic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 987–994.
5. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:3684–92. [PubMed: 19035519]
 6. Ozawa T, Koyama K, Ando T et al. Thymic stromal lymphopoietin secretion of synovial fibroblasts is positively and negatively regulated by Toll-like receptors/nuclear factor-kappaB pathway and interferon-gamma/dexamethasone. *Mod Rheumatol.* 2007; 17:459–63.
 7. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011; 38:810–20.
 8. Xi X, Mehmood A, Niu et al, Association of X-linked TLR-7 gene polymorphism with the risk of knee osteoarthritis: a case-control study, *Scientific reports*, 12, Article number: 2022;7243.
 9. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis *Nat Rev. Rheumatol* 2010;6(11):625–35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
 10. Shine B, Bourne JT, Baig F et al, C reactive protein and immunoglobulin G in synovial fluid and serum in joint disease., *Journal List Ann Rheum Dis* 1991;50(1).
 11. Hochberg M, Silman A, Smolen J et al. *Rheumatology*, sixth edition, 2015, 237–241.
 12. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors; 2010;11(5):373–84. doi: 10.1038/ni.1863. Epub 2010 Apr 20.
 13. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm.* 2010, 2010.
 14. Ishijima M, Watari T, Naito K et al. Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:R22. [PubMed:21320321]
 15. Janeway CA Jr. Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20:197–216. [PubMed: 11861602]
 16. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors, *Nat Immunol* 2010;11(5):373–84. doi: 10.1038/ni.1863. Epub 2010 Apr 20
 17. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:3684–92. [PubMed: 19035519]
 18. Ozawa T, Koyama K, Ando T et al. Thymic stromal lymphopoietin secretion of synovial fibroblasts is positively and negatively regulated by Toll-like receptors/nuclear factor-kappaB pathway and interferon-gamma/dexamethasone. *Mod Rheumatol.* 2007; 17:459–63. [PubMed: 18084696]
 19. Kuy immunology. Macmillan, 2007. ISBN978-1-4292-0211-4.c.299; Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th. Elsevier 2010. ISBN978-1-4160-3123-9.
 20. Goldman AS, Prabhakar BS. The Complement System. in: *Baron's Medical Microbiology* (Baron S et al., eds.). 4th. Univ of Texas Medical Branch, 1996. ISBN 0-9631172-1-1.
 21. Okumura N, Nomura M, Tada T. Effects of sample storage on serum c3c assay by nephelometry. *Clinical Laboratory Science.* 1990;3:54–57.
 22. Garred P, Mollnes TE, Lea T. Quantification in enzyme-linked immunosorbent assay of a C3 neopeptide expressed on activated human complement factor C3. *Scandinavian Journal of Immunology.* 1988;27(3):329–335.
 23. Wang Q, Rozelle A, Lepus C et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17: 1674–1679.
 24. Lu W, Wang L, Yao J et al. Chen C5a aggravates dysfunction of the articular cartilage and synovial fluid in rats with knee joint immobilization, Published online on: June 22, 2018, 2110–2116.
 25. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th. Elsevier, 2010.
 26. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11(9):785–97.
 27. Happonen KE, Heinegård D, Saxne T, Blom AM. Interactions of the complement system with molecules of extracellular matrix: relevance for joint diseases. *Immunobiology.* 2012;217(11):1088–96.
 28. Happonen KE, Saxne T, Aspberg A et al. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3574–83.
 29. Melin Fürst C, Mörgelin M, Vadstrup K et al. The C-type lectin of the aggrecan G3 domain activates complement. *PLoS One.* 2013;8(4):e61407.
 30. Sjöberg A, Onnerfjord P, Mörgelin M et al. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *J Biol Chem.* 2005;280(37):32301–8.
 31. Okamura Y, Watari M, Jerud E et al. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001;276: 10229–10233.
 32. Termeer C, Benedix F, Sleeman J et al. () Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002;195: 99–111.
 33. Neumann E, Barnum SR, Turner IH et al. Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 934–945.
 34. Guc D, Gulati P, Lemercier C et al. Expression of the components and regulatory proteins of the alternative complement pathway and the membrane attack complex in normal and diseased synovium. *Rheumatol Int.* 1993; 13: 139–146.
 35. King Strasinger S et al. *Urinalysis and Body Fluids*. Fifth Edition. © 2008 F. A. Davis Co.
 36. Thomas L. *Labor and Diagnose*, 5th ed. Frankfurt & 1998; 812–823.
 37. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3th ed. 1995; 164–165.
 38. Mollnes E, Garred P, Bergseth G. Effect of time, temperature and anticoagulants on in vitro complement activation: consequences for collection and preservation of samples to be examined for complement activation. *Clin Exp Immunol.* 1988; 73(3): 484–488.

39. Very viscous fluids may need to be pre-treated for further analysis by adding 400 units of the enzyme hyaluronidase to 1 mL of fluid and incubating the mixture at 37 °C for 10 minutes [Clinical and Laboratory Standards Institute (2006): Body Fluid Analysis for Cellular Composition. Approved Guideline. CLSI document H56-A
40. Raynald J, Martel-Pelletier J, Bias P et al. Protective effects of licoferone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 938-947.
41. Brandt K, Mazzuca S, Katz B et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthr Rheum* 2005;52:2015-2025.
42. Hunter D. Are there promising biologic therapies for osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep* 2008;10: 19-25.
43. Liu-Bryan R. *Curr Rheumatol Rep*. Synovium and the Innate Inflammatory Network in Osteoarthritis Progression.

Постъпил за печат: 20.10.2023 г.

Submitted: 20.10.2023

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Ирина Иванова Момчева
тел. +359895448167
e-mail: iri_m@abv.bg

✉ Correspondence address:
Irina Ivanova Momcheva, MD
phone: +359895448167
e-mail: iri_m@abv.bg

ACCEPTANCE, TOLERABILITY, AND EFFECT OF COVID-19 VACCINATION ON DISEASE ACTIVITY IN A COHORT OF EGYPTIAN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: REAL-LIFE EXPERIENCE

M. H. Abu-Zaid, H. M. Aly, A. Moshrif, R. A. Noor, N. El-Ghobashy

Rheumatology and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Tanta University – Egypt

Rheumatology and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Al-Azhar University – Cairo, Egypt

Rheumatology and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Al-Azhar University Assiut Branch, Branch – Assiut, Egypt

Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tanta University – Egypt

Rheumatology and Clinical Immunology, Cairo University – Egypt

Abstract. Objective: To assess the tolerance and effects of COVID-19 vaccination in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus (SLE), such as incident flare risk, based on the patient's perspective. **Methods:** SLE patients were included in this multicenter cross-sectional questionnaire-based analysis. Data included demographic and clinical features, prior COVID-19 infection, vaccine acceptability, type of vaccination, disease status before and after vaccination, and related side effects. **Results:** The total number of patients included was 230. Ages ranged from 18 to 64 years, disease duration from 1 to 15 years, and females were 92.6%. Only 31.7% of the study population were COVID-infected; the majority (70.7%) were treated at home, while 1.2% needed ICU. In contrast, 53% of our patients were vaccinated, and 47% were not vaccinated, primarily due to fear of side effects or disease flare. After the first dose of vaccination, 44.1% reported vaccine-related side effects, of which fatigue, fever, myalgia, as well as injection site reaction were the prevalent complications. The highest incidence of side effects was in AstraZeneca (78%), while the least was in Sinopharm (29.6%). 16.3% of vaccinated patients were COVID infected after vaccination, and 88.2% were treated at home. Only 14.6% of the vaccinated population experienced a lupus flare, primarily after the first dose, with no significant difference between the type of vaccine and lupus flares. **Conclusion:** The acceptance of COVID-19 vaccination among our lupus patients was neutral. The observed adverse effects were comparable to those reported by healthy individuals. Post-vaccination lupus flares were infrequent and unrelated to the vaccine type but rather to the pre-vaccination disease activity state.

Key words: lupus, COVID, vaccine, flare

INTRODUCTION

Autoimmune and inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) patients, especially systemic lupus erythematosus (SLE) cases, are at greater risk for adverse outcomes due to Corona virus-19 (COVID-19) [1].

Vaccination is a vital and efficient instrument for preventing infections in both AIIRD patients as well as normal people. In spite of specific recommendations, the rates of pneumococcal and influenza vaccination in the targeted population are below the recommended levels [2]. In order to promote vaccination uptake and improve awareness of patients, new plans and strategies are strongly needed. The aims of these plans are the explanation of the patient's autoimmune status and emphasizing the safety and efficacy of vaccines [3].

COVID-19 vaccinations are safe and effective and were made available for the first time in the USA on December 14 2020 [4]. Nevertheless, surveys on SLE cases as well as other AIIRD, have revealed

vaccine hesitancy in up to 50% of patients, which can be attributed to concerns regarding potential disease flares, adverse effects, or shortage of knowledge among SLE patients [5].

In a prior international survey (1266 AIIRD patients) administrated prior to the availability of COVID-19 vaccination, only 54% indicated their willingness to receive the vaccination. Thirty-two percent of the participants were hesitant about receiving the vaccination; however, attitudes may have changed since then [5].

In an Italian survey of rheumatic disease patients administered during the first weeks of vaccine availability, 48% of SLE patients who responded to the survey indicated their willingness to get vaccinated [6]. This finding may be attributable to concerns peculiar to this population, especially rheumatic disease flares or diminished vaccine effectiveness due to concomitant immunosuppressive drugs [2].

There is a scarcity of data concerning COVID-19 vaccine safety in musculoskeletal and rheumatic disease cases [7], such as SLE, as SLE patients were excluded from vaccine trials [8].

Consequently, the primary objective of this study was to determine COVID-19 vaccine tolerance in Egyptian SLE patients, particularly incident flare risk, based on the patient's perspective.

METHODS

Participants

Inclusion criteria: Lupus patients aged above 18 years who met any of the SLE classification criteria either the 1997 revised American College of Rheumatology classification criteria for SLE [9], Systemic lupus international collaboration clinic (SLICC) (10), as well as the EULAR-ACR 2019 classification criteria for SLE [11].

Exclusion criteria: Patients diagnosed with any rheumatic disease other than lupus, patients who received other vaccines, e.g., influenza vaccine within one month, and patients who were less than 18 years old.

Sample size: All patients fulfilling the eligibility criteria were enrolled in the study.

Study Design: This study was a multicenter cross-sectional study. An online survey was made utilizing the Google Docs application (available at <https://docs.google.com/document/u/0/>). It included 37 practice as well as experience questions dealing with the subsequent domains: patients' lupus clinical status and activity, demographics, and whether the patient had prior COVID-19 infection, as well as infection severity, if they get vaccinated or not. If they refused vaccination, they were asked about the cause of the refusal. If they were vaccinated, they were asked about the vaccination (type and the number of received doses), incidence and nature of post-vaccination side effects or incidence of the flare of disease after vaccination, and incidence as well as the course of COVID infection in SLE cases following COVID-19 vaccination.

The survey was administered in the Arabic version (see Supplementary Material) and pretested in five rheumatology centers in Egypt (Rheumatology & Rehabilitation Department Kasr Eleiny University Hospital, Rheumatology & Rehabilitation Department Azhar University Hospital, Rheumatology & Rehabilitation Department Assiut Branch of Azhar University Hospital, Rheumatology & Rehabilitation Department and Internal Medicine Department, Tanta University Hospital). Five consultant rheumatolo-

gists evaluated face validity and content. All co-authors accepted the final versions following three evaluations. The questionnaire was designed to be completed in 10 min. All lupus patients were invited to participate by directly contacting physicians or via WhatsApp. The survey was conducted for six months, between May and November of 2022.

Study outcomes

Primary outcome:

- The prevalence of acceptance of lupus patients to get COVID-19 vaccinations
- The prevalence of flare of SLE after COVID-19 vaccinations

Secondary outcomes:

- Incidence as well as the course of COVID infection in SLE patients after vaccination.
- Disease activity status in subjects prior to and following the vaccine.

Ethics approval and participation consent

This study complies with the Declaration of Helsinki's ethical guidelines and adheres to the local ethical standards (the institution's ethics board approval No: 35766/9/22). All subjects provided informed electrical consent as per the local ethical committee. Patients' data was protected (every participant has a code number).

Statistical analysis

Data were statistically analyzed using SPSS version 20. Descriptive analysis of patients characteristics described numerically and by percentages data, and comparative analysis between groups were done using ANOVA and Student's t-test. The P value was considered significant at the level of ≤ 0.05 .

RESULTS

Our study included 230 lupus patients; 76.1% of our patients were between 25-54 years old, 18.3% between 18-24, and 6.4% between 55-64 years old. Disease duration was 6-15 years in 39.6%, 2-5 years in 32.2%, 1-2 years in 18.1%, and less than 1 year in 10.6%, with different periods in the remaining percentage. 92.6% of our patients were females, and 7.4% were males. Most participants (93%) were informed about the questionnaire by their physician. All patient characteristics are shown in Table 1.

The results revealed that 31.7% of the study population were COVID-infected, 61.7% denied having COVID infection, and the remaining population did not confirm their infection. Most COVID-infected patients (70.7%) were treated at home, 15.9% were

Table 1. Demographics and patient characteristics

Findings	N (%)
Age groups:	
18-24 y	42 (18.3%)
25-54 y	175 (76.1%)
55-64 y	13 (5.65%)
Gender:	
F	213 (92.6%)
M	17 (7.4%)
Disease duration:	
< 1 y	24 (10.6%)
1-2 y	41 (18.1%)
2-5 y	74 (32.2%)
> 5 y	91 (39.6%)
Disease manifestations:	
Oral ulcers	162 (70.4%)
Arthritis	205 (89.1%)
Pleurisy/Carditis	70 (30.4%)
Nephritis	119 (51.7%)
Photosensitivity	129 (56%)
CNS Lupus	6 (2.6%)
Malar rash	68 (29.6%)
Cutaneous lupus	21 (9.13%)
Anti-ds DNA positivity	184 (80%)
Hemolytic anemia	39 (17%)
Leucopenia; thrombocytopenia	156 (67.8%)
COVID infection before vaccination	
Infected	76 (31.7%)
Not infected	139 (61.7%)
Suspected	15 (6.6%)
Treatment received:	
steroid	225 (97.8%)
hydroxychloroquine	226 (98.3%)
Mycophenolate mofetil	29 (12.6%)
Azathioprine	199 (86.5%)

hospitalized without oxygen, 12.2% were hospitalized with oxygen need, and the remaining were ICU admitted. Concerning vaccination, 53% of our patients were immunized, while 43% were not, primarily out of fear of side effects or disease activation. In the 12 months prior to vaccination, 37% of the vaccinated population experienced disease activity, compared to 21.7% of the unvaccinated population. At the time of vaccination, disease activity was present in only 8% of patients, while 90.2% were not active. The most frequently administered vaccine was the inactivated COVID-19 vaccine manufactured by Sinopharm. Figure 1 depicts the available vaccines. 44.1% of patients who received the first dose of the vaccine experienced vaccine-related side effects, while 54.1% did not. The most common side effects included fatigue, fever, myalgia, and injection site reaction. 3.2% of patients experiencing side effects required hospitalization. Only 25.6% of the vaccinated population reported side effects after receiving the second dose. The

most common side effects included fatigue, fever, myalgia, and injection site reaction. The incidence of side effects was lower than with the first vaccination dose.

Only 9% of the vaccinated population received the third dose of vaccine, which significantly reduced side effects, which occurred in only 5.6% of the population. After vaccination, 16.3% of the vaccinated population were infected with COVID, of which 88.2% were treated at home.

Table 2. Characteristics of lupus patients as regards vaccination

Finding	Number
Vaccination:	
Vaccinated	122 (53%)
Not vaccinated	108 (47%)
Disease activity before vaccination	
Active	25 (21.7%)
Not active	84 (73%)
Suspected	6 (5.3%)
Disease activity at the time of vaccination	
Not active	101 (90.2%)
Active	9 (8%)
Suspected	2 (2%)
Side effects after vaccination	
Fatigue	33
Fever	23
Myalgia arthralgia	22
Site injection reaction	21
Shoulder pain	17
Headache	15
Chills	14
Diarrhea	2
Side effects requiring doctor consultation	
Yes	28 (41.8%)
No	39 (58.2%)
Side effects requiring hospitalization	
Yes	2 (3.2%)
No	60 (96.8%)
Vaccine booster doses	
Second dose	88 (83%)
Third dose	8 (9%)
COVID infection after vaccination	
Yes	14 (16.3%)
No	72 (83.7%)

The AstraZeneca vaccine had the highest incidence of vaccination-related side effects after the first and second doses (78% and 57%, respectively). There was a significant difference between vaccine types after the first dose but no significant difference concerning side effects after the second dose. While the incidence of side effects was lowest with the first and second doses of Sinopharm (29.6% and 12.0%, respectively) (Table 3).

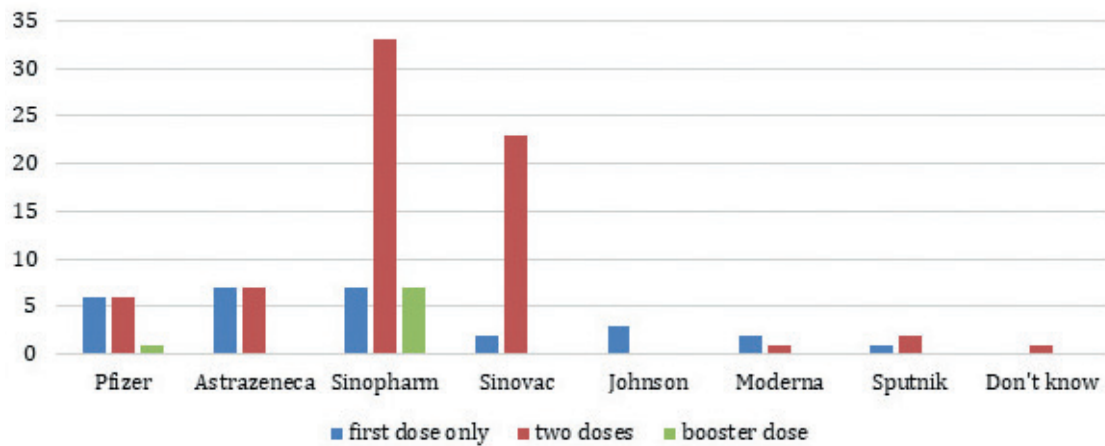


Fig. 1. Types of vaccines received and number of doses

Table 3. Comparison between the type of vaccine and side effects after first and second doses

	Pfizer (n = 10)	AstraZeneca (n = 14)	Sinopharm (n = 44)	Sinovac (n = 27)	Others (n = 7)	P value
First dose						
Side effect						
No	3 (30.0%)	3 (21.4%)	25 (56.8%)	19 (70.4%)	3 (42.9%)	
Yes	7 (70.0%)	11 (78.6%)	19 (43.2%)	8 (29.6%)	4 (57.1%)	.020
Second dose						
	(n = 5)	(N = 14)	(n = 37)	(n = 25)	N = 3)	
Yes	4 (80.0%)	3 (42.9%)	26 (70.3%)	22 (88.0%)	2 (66.7%)	
No	1 (20.0%)	4 (57.1%)	11 (29.7%)	3 (12.0%)	1 (33.3%)	.118

Others include Jonson, Moderna, Sputnik

There was no significant difference regarding post-vaccination side effects between patients with previous COVID-19 infection and those without (Table 4).

Table 4. Comparison between patients who had prior COVID-19 infection in side effects post-vaccination

	Prior Covid infection		
Side effects first dose	No	Yes	P value
No	29 (54.7%)	24 (49.0%)	
Yes	24 (45.3%)	25 (51.0%)	.562
Side effects second dose			
No	32 (82.1%)	25 (65.8%)	
Yes	7 (17.9%)	13 (34.2%)	.104

Only 14.6% of the vaccinated population experienced lupus activity, primarily after the first dose Table [6], with variable manifestations of disease activity as shown in Table 5 – 54.2% required consultation with the treating physician, and 46.4% required treatment modification. In addition, there was no significant difference between vaccine types and the

incidence of a post-vaccination lupus flare, whereas the incidence of a post-vaccination lupus flare was more significant in those with a pre-vaccination disease flare (Table 6).

Table 5. Lupus Activity after the vaccine

Character	number
Lupus activity after vaccination	
Yes	12 (14.6%)
No	66 (80.5%)
Suspected	4 (4.9%)
Manifestations of lupus activity after vaccine	
Arthritis	9
Fever	8
Leucopenia or thrombocytopenia	8
Nephritis	4
Pleurisy	4
Skin manifestations	4
Cerebritis	1
Manifestations needed doctor consultation	
Yes	13 (54.2%)
No	11 (45.8%)
Activity needed treatment change	
Yes	13 (46.4%)
No	15 (63.6%)

Table 6. Comparison between SLE patients with and without post-vaccination flare as regards the type of vaccine and pre-vaccination flare

	Pfizer (n = 10)	AstraZeneca (n = 14)	Sinopham (n = 44)	Sinovac (n = 27)	Others (n = 7)	P value
Flare post-vaccine first dose						
Flare post vaccine						
No	9 (90%)	9 (64.3%)	39 (88.6%)	25 (92.6%)	6 (85.7%)	
Yes	1 (10%)	5 (35.7%)	5 (11.4%)	2 (7.4%)	1 (14.3%)	.169
Flare post-vaccine second dose						
Flare post vaccine						
No	5 (100%)	5 (71.4%)	32 (86.5%)	23 (92.0%)	3 (100%)	
Yes	0 (0%)	2 (28.6%)	5 (13.5%)	2 (8%)	0 (0) %	.319
Comparison between SLE patients with and without flare as regards pre-vaccination flare						
flare pre-COVID vaccine						
flare post Covid vaccine	No		Yes		P-Value	
No	74 (93.7%)		14 (60.9%)			
	5 (6.3%)		9 (39.1%)		<.001	

DISCUSSION

Since the announcement of COVID-19 as a pandemic in March 2020, more than 769 million confirmed cases and more than 6,955,141 deaths were reported, according to WHO health emergency dashboard August 2023 [12]. Autoimmune rheumatic diseases (AIRDs), including SLE, are more susceptible to Covid-19 poor outcomes, more hospitalizations, and more deaths due to prolonged steroid and immune-suppressant use, which can also delay viral clearance and increase the incidence of bacterial infections [13-15]. However, some studies showed better AIRDs outcomes due to early cytokine storm suppression by the same drugs [16]. The American College of Rheumatology (ACR) [17] and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) recommend COVID-19 vaccines for people with AIRD, including SLE [18]. Some research has been done to study COVID-19 vaccination in the context of lupus patients, including patients' attitudes towards the vaccine, the efficacy of the vaccine in the prevention of COVID-19 infection, its safety profile and side effects, the effect of the vaccine on lupus activity [14, 19-21]. This study examines the acceptance of COVID-19 vaccination among SLE patients, adverse reactions, as well as its effect on disease activity in a cohort of Egyptian lupus patients due to the paucity of research on lupus and the COVID-19 vaccination in the Middle East.

Our multi-centric cross-sectional investigation was conducted on 230 lupus patients whose disease duration ranged from less than one year to five

years. Most of our patients were female; approximately 31% confirmed COVID-19 infection prior to vaccination, 60% [22] were vaccinated, while 47% were apprehensive of the vaccine's adverse effects as well as efficacy and did not receive it. This finding is comparable to other studies conducted in South America and Europe, where 54% of the participants agreed to be vaccinated, and 30% were unsure [22]. In a Chinese study, willingness was 30%, but following physician recommendations, it rose to 90% [23]. In contrast, most other studies demonstrated positive attitudes of lupus patients towards the COVID-19 vaccine, reaching 76-80% [24, 25].

Among the 53% of those who were vaccinated in our study, inactivated COVID-19 vaccines "Sinopharm and Sinovac" were the most received, followed by ChAdOx1 nCoV-19 [Oxford-AstraZeneca], then mRNA vaccines BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] and mRNA-1273 [Moderna], small percent received Sputnik vaccine, and some patient did not know the type of vaccine they received. Fatigue was the most frequently reported adverse effect, followed by fever, myalgia, arthralgia, injection site reaction, shoulder pain, headache, cold, and diarrhea. The majority of these adverse effects were self-limiting, and only 2% necessitated hospitalization. 88% of lupus patients who received the vaccine received a second injection, while only 14% received a third dose. The Sinopharm vaccine had the fewest side effects, whereas patients who received the AstraZeneca vaccine reported a significant side effect after the first dose compared to other types of vaccines, but there was no significant difference between the types of vaccines after the

second dose. Regarding post-vaccination adverse effects, there were no substantial differences between patients who had previously contacted COVID-19 and those who had not. Although we did not include normal population in our survey, we compared our findings to those of prior investigations, the majority of studies reported mild side effects regardless of vaccine frequency after the second dose compared to the first [22, 26]. The variation and incidence of adverse effects of the COVID-19 vaccine in the general population are comparable to those observed in SLE patients. Some of them reported adverse effects in 50% to 90% of patients [4] and others in 30% of general populations [27]. Local injection and systemic adverse reactions such as right bundle branch block, fatigue, fever, myalgia, headache, sinus and dyspnea tachycardia, nausea, premature ventricular contractions, and chills may occur [19, 28-30]. Those who received the Sinopharm vaccine demonstrated more side effects following the first dose, and those with prior comorbidities experienced more complications, whereas those who received the Pfizer-BioNTech vaccine demonstrated more side effects following the second dose especially in previously infected persons [31]. The majority of the side effects in general populations were mild. Nevertheless, some severe complications occurred with Oxford-AstraZeneca and BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] and mRNA-1273 [Moderna] mRNA vaccination, including cardiovascular effects [28, 32]. Also similar results were reported in some Egyptian studies [33, 34].

Regarding the effectiveness of the vaccine, only 14% of our vaccinated lupus patients were re-infected with the COVID-19 virus. In a large study involving 3245 patients with SLE and 1,755,034 non-SLE individuals, Xiaofeng Jiang and his colleagues found that the risks of COVID-19 infection as well as its severe sequelae, such as hospitalization and death, were considerably greater in lupus than in the general population prior to the administration of the COVID-19 vaccine. Nonetheless, after COVID-19 vaccination, there were no substantial differences in the risk of COVID-19 activation between the two groups, highlighting the significance of vaccination for those with SLE [35]. Other Egyptian study was conducted on different rheumatic diseases including lupus and reported vaccine efficacy [36]. However, a number of studies have shown that lupus patients have a diminished antibody response compared to healthy controls. This finding is typically due to utilizing steroids and immunosuppressive agents in lupus cases, which delay the immune response following vaccination [37, 38].

Regarding lupus disease activity after vaccination, it was subjectively recorded in 12% of our patients, with the following manifestations: arthritis, fever, leucopenia, thrombocytopenia, nephritis, pleurisy, cutaneous manifestations, and cerebritis. Moreover, 13% of them required physician consultations and treatment modifications. There was no significant difference between vaccine types and the incidence of post-vaccination lupus flare; however, the incidence of post-vaccination lupus flare was more significant in those with pre-vaccination disease flare.

A significant VACULOP study [22] was conducted on 696 lupus cases to determine COVID-19 vaccine tolerance in SLE cases, as well as the risk of incident flares from the patients' perspective. Pfizer-BioNTech (57% of participants), Sinovac (22%), AstraZeneca (10% of subjects), and Moderna (8% of subjects) were the most prevalent vaccines in the study. Only 21 (3%) of 696 patients experienced a medically confirmed SLE flare characterized by prevalent fatigue and musculoskeletal symptoms. In 15 (71%) of 21 cases, these flares caused an alteration in SLE treatment, and in four (19%) of these cases, hospitalization was required. Experiencing a flare in the year prior to vaccination has been linked to an elevated SLE flare risk following COVID-19 vaccination, whereas there was no direct connection between obtaining lupus flare and mRNA vaccines, comparable to our findings. In contrast, this contradicts the theory that stimulation of toll-like receptors by nucleic acids could raise lupus flare risks [22]. The primary limitation of both the VACULOP study and our study is the subjective nature of lupus flare reports, which is a result of the difficulty in obtaining medical confirmation during the survey. Other studies, such as those conducted by Ho So et al., measured SLE activity after vaccination and found no significant change in the SLEDAI score, anti-dsDNA titer, or proteinuria following COVID-19 vaccination. In fact, a more significant number of patients experienced numerical improvement than decline [37].

CONCLUSION

The attitude of our Egyptian lupus patients toward COVID-19 vaccination is neutral, and the most frequently administered vaccines were inactivated vaccines manufactured by "Sinopharm & Sinovac" and Oxford-AstraZeneca. The side effects are typically mild and comparable to those reported in the general population, and they are unrelated to the type of vaccine received or previous COVID-19 in-

fection. Post-vaccination lupus flares are reported infrequently and are not related to the type of vaccine but rather to the pre-vaccination state of lupus disease activity.

Declarations:

Conflict of interest:

Disclosures: None.

All authors have no conflict of interest to declare

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments: We would like to acknowledge Samar Ali Abd Elghany, Ghada Abdelaal Shoaeeb, and Eman Ahmed Basiouny for their great help in data collection.

Contribution: MHA & NE conceived the idea for the study and in conjunction with HMA designed the study and wrote the analysis plan. AM, RAA, & NE undertook data analysis and interpretation, supported MHA. The manuscript was written by HMA and NE, with contribution from RAA. All authors contributed in the study methodology, analysis, and interpretation of the data and outcomes as well as the manuscript writing, reading, and approval of the final version.

Compliance with ethical standards: All steps are performed according to the revised ethical principles of the Declaration of Helsinki in 2000, and local ethical and methodological protocols for approval of the study were followed.

Ethics approval and consent to participate: This study complies with the Declaration of Helsinki's ethical guidelines and adheres to the local ethical standards (the institution's ethics board approval No: 35766/9/22). All subjects provided informed electrical consent as per the local ethical committee. Patients' data was protected (every participant has a code number).

Consent for publication: The final manuscript has been seen and approved by all the authors, and they have obtained the required ethical approvals, and they have given the necessary attention to ensure the integrity of the work and agree to publish this work.

Availability of data and materials: Data will be available when reasonable request.

References

1. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2021;73(6):914-20.
2. Figueroa-Parra G, Esquivel-Valerio JA, Santoyo-Fexas L et al. Knowledge and attitudes about influenza vaccination in rheumatic diseases patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(5):1420-5.
3. Moraliyska R, Georgiev T, Bogdanova-Petrova S, Shivacheva T. Adoption rates of recommended vaccines and influencing factors among patients with inflammatory arthritis: a patient survey. *Rheumatology International*. 2023:1-8.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England journal of medicine*. 2021;384(5):403-16.
5. Felten R, Dubois M, Ugarte-Gil MF et al. Vaccination against COVID-19: expectations and concerns of patients with autoimmune and rheumatic diseases. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(4):e243-e5.
6. Priori R, Pellegrino G, Colafrancesco S et al. SARS-CoV-2 vaccine hesitancy among patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a message for rheumatologists. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(7):953-4.
7. Geisen UM, Berner DK, Tran F et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021;80(10):1306-11.
8. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2020;396(10267):1979-93.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. 2019;71(9):1400-12.
12. Organization Wh. WHO Corona virus dashboard 2023 [updated 16 August 2023. Available from: <https://covid19.who.int/>.
13. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical Rheumatology*. 2021:1-9.
14. Mehta P, Gasparyan AY, Zimba O, Kitas GD. Systemic lupus erythematosus in the light of the COVID-19 pandemic: infection, vaccination, and impact on disease management. *Clinical Rheumatology*. 2022;41(9):2893-910.
15. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(7):859-66.
16. Tang K-T, Hsu B-C, Chen D-Y. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Frontiers in immunology*. 2021;12:628.
17. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(10):e60-e75.
18. Landewé RB, Kroon FP, Alunno A et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(12):1628-39.
19. Dhamanti I, Suwantika AA, Adlia A et al. Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines: A Scoping Review of Observational Studies. *International Journal of General Medicine*. 2023:609-18.
20. Tang W, Gartshteyn Y, Ricker E et al. The use of COVID-19 vaccines in patients with SLE. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23:1-12.
21. González-Meléndez A, Báez-Negrón L, Ríos-Rivera R et al. Short-and mid-term outcomes in systemic lupus erythematosus.

- tosus patients presenting with disease exacerbation after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: A cohort study from Puerto Rico. *Lupus*. 2023;09612033231151898.
22. Felten R, Kawka L, Dubois M et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(9):e613-e5.
 23. Chen J, Cai W, Liu Tet al. The COVID-19 vaccine: Attitudes and vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology & Autoimmunity*. 2022;2(02):82-91.
 24. Rezende RPV, Braz AS, Guimarães MFB et al. Characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy: a nationwide survey of 1000 patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Vaccine*. 2021;39(44):6454-9.
 25. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD open*. 2021;7(3):e001814.
 26. Bartels LE, Ammitzbøll C, Andersen JB et al. Local and systemic reactogenicity of COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2021;41(11):1925-31.
 27. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-15.
 28. Oh TH, Woo SH, Hong S et al. Clinical features of patients presenting to the emergency department with cardiovascular adverse reactions after COVID-19 mRNA vaccination. *Journal of Korean medical science*. 2022;37(9).
 29. Menni C, Klaser K, May A et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(7):939-49.
 30. Bsoul EA, Loomer PM. COVID-19 vaccination experience among United States dental professionals and students: Safety, confidence, concerns, and side effects. *PloS one*. 2022;17(2):e0264323.
 31. Ganesan S, Al Ketbi LMB, Al Kaabi N et al. Vaccine side effects following COVID-19 vaccination among the residents of the UAE – An Observational study. *Frontiers in public health*. 2022;10.
 32. Perrotta A, Biondi-Zoccai G, Saade W et al. A snapshot global survey on side effects of COVID-19 vaccines among healthcare professionals and armed forces with a focus on headache. *Panminerva Medica*. 2021;63(3):324-31.
 33. Orebi HA, Emara HE, Alhindi AA et al. Perceptions and experiences of COVID-19 vaccines' side effects among healthcare workers at an Egyptian University Hospital: a cross-sectional study. *Tropical medicine and health*. 2022;50(1):37.
 34. Elgendy MO, El-Gendy AO, Mahmoud S et al. Side effects and efficacy of COVID-19 vaccines among the Egyptian population. *Vaccines*. 2022;10(1):109.
 35. Jiang X, Sparks J, Wallace Z et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with systemic lupus erythematosus: a general population study. *RMD open*. 2023;9(1):e002839.
 36. Aboud FM, Hussein RS, El Bably MM, Hassan RM. COVID-19 Vaccine in egyptian patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ain Shams Medical Journal*. 2023;74(1):21-32.
 37. So H, Li T, Chan V et al. Immunogenicity and safety of inactivated and mRNA COVID-19 vaccines in patients with systemic lupus erythematosus. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2022;14:1759720X221089586.
 38. Pugès M, Biscay P, Barnetche T et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2016;55(9):1664-72.

Submitted: 30.10.2023

✉ *Correspondence address:*
 Assoc. Prof. Hany Mohamed Aly
 Rheumatology and Rehabilitation Department
 Al-Azhar Faculty of Medicine
 El-Mokhaam eldayem St
 31527 Nasr City, Cairo, EGYPT
 mobile: +201007796825
 e-mail: hanyaly79@azhar.edu.eg
 ORCID; ORCID; <https://orcid.org/0000-00-1-5024-2516>

CLINICAL DISPARITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH HISTORY OF SPONTANEOUS ABORTION: POTENTIAL LINK TO METABOLIC SYNDROME AND UNDER TREATMENT

Suzan S. El-Adle¹, Eman F. Mohamed², Nermeen Samy³, Hanan Taha⁴, Rasha Fawzy⁵, Faten Ismail⁶, Samar Tharwat⁷, Maha Nassr⁸, Soha Senara⁸, Hanan El-Saadany⁹, Hanan M. Fathi⁸, Doaa Mosad¹⁰, Safaa Sayed¹, Marwa A Amer¹¹, Saad El-Zokm¹², Abdelazeim Elhefny³, Khaled El Hadidi¹, Tahsin S. El Hadidi¹³, Tamer A. Gheita¹, Shereen Elwan⁹
on behalf of the Egyptian College of Rheumatology RA Study Group

¹Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Cairo University – Cairo, Egypt

²Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, Faculty of Medicine (Girls), Al-Azhar University – Cairo, Egypt

³Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, Faculty of Medicine, Ain-Shams University – Cairo, Egypt

⁴Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, Faculty of Medicine, Beni-Suef University – Beni-Suef, Egypt

⁵Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Benha University – Kalyoubia, Egypt

⁶Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Minia University – Minia, Egypt

⁷Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, Faculty of Medicine, Mansoura University – Dakahlia, Egypt

⁸Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Fayoum University – Fayoum, Egypt

⁹Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Tanta University – Gharbia, Egypt

¹⁰Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University – Dakahlia, Egypt

¹¹Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Alexandria University – Alexandria, Egypt

¹²Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Al-Azhar University – Damiette, Egypt

¹³Agouza Rheumatology Centre – Egypt

Abstract. Objective: The aim of the work was to describe the characteristics of married rheumatoid arthritis (RA) female patients with history of spontaneous abortion and compare them to those without. **Patients and methods:** Three hundred and four female RA with history of abortion compared with another 304 RA married patients of matched age without history of abortion. Patients were subjected to full history taking and clinical examination. The routine laboratory investigations were done in addition to rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), antinuclear antibody. Also, plain x-ray hands were performed to detect erosions. Disease activity score (DAS28) and health assessment questionnaire (HAQ) were assessed. **Results:** In this study 3.5 % of patients with history of abortion out of a large RA cohort ($n = 8750$), had a mean age of 42.8 ± 11.4 years and disease duration of 6.2 ± 5.4 years. 14 (4.6 %) were smokers. There was a significant increase in the frequency of metabolic syndrome in those with abortion (17.4%) than in those without (10.9%) ($p = 0.008$). Methotrexate (MTX) and hydroxychloroquine (HCQ) were less frequently used among patients with a history of spontaneous abortion (67.8% and 68.8%) compared to those without (82.6% and 78%) ($p = 0.005$ and $p = 0.037$ respectively). Disease activity and the functional status were comparable between those with and without abortion. **Conclusion:** Spontaneous abortion in RA females was higher in those with metabolic syndrome. Reluctance and/or incompliance in using the basic DMARD treatment with MTX or HCQ in controlling the disease may add to the possibility of abortion.

Key words: rheumatoid arthritis; abortion; metabolic syndrome; methotrexate; hydroxychloroquine

INTRODUCTION

Production of cytokines and distribution of immune cells during pregnancy may provide key information for predicting pregnancy outcome, full term, or loss [1]. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, commonly seen in females with a 4-5 times higher incidence below the age of fifty years [2]. Hormonal influences play a role in the female preponderance as estrogens have a proinflammatory activity and are capable of activating B cells [3].

RA may be seen in female reproductive age [4] with a special concern during pregnancy, regarding the medications given [5], and fetal outcomes [6]. In a previous study on a large cohort of Egyptian RA patients, more than 90% of females were married [7].

Spontaneous abortion (SA) is a common disorder of pregnancy affecting about 12% of first-trimester pregnancies. Early miscarriage before the 12th week of gestation is frequently not identified or described, however late miscarriage complicates < 1% of pregnancies [8]. Women with RA who are plan-

ning a pregnancy usually inquire if they have a higher risk of SA, and the response is not clear-cut [9]. Only a few reports on miscarriage in RA have been published since 2000 [9-11] while stillbirth has been sparsely examined in women diagnosed with RA [9]. A call for studies on the risks of SA and stillbirth are essential in RA as new treatment opportunities such as biologics and the treat-to-target principle have altered the RA population [12].

In patients with immunologically mediated abortion (IMA), the immune tolerance mechanism is impaired. It is cell-mediated for early abortion or later by both cell-mediated and humoral mechanisms with the production of autoantibodies. Diagnostic work-up adopted to select IMA patients is crucial and involves immune profile including the rheumatoid factor (RF) [13]. SA is more common than fetal stillbirth during the course of RA disease [14]. Interestingly, among women aged < 35 years, the risk of SA was higher in women with RA compared to those without [15]. Moreover, in the rare instance that pregnancies put the mother or fetus (or both) at serious risk, rheumatologists must discuss the option of elective pregnancy termination [16]. Abortion may raise an issue about the disease activity and serological findings related to RA [17] and may cast shadows on the disease risk and burden in these patients [18].

The aim of the present study was to describe the characteristics of married RA patients with history of spontaneous abortion and compare them to those without.

PATIENTS AND METHODS

The study included 304 adult RA patients fulfilling the American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria [19] with a history of abortion that were recruited from multiple university teaching

hospitals and a rheumatology practice centre out of a large cohort of RA patients. Another 304 RA married female patients of matched age and disease duration with no history of abortion were included as a control group. The patients' provided informed consents to participate and the study was in accordance to the 1964 Helsinki declaration.

Patients were subjected to full history taking and clinical examination. The presence of co-morbidities and medications received were recorded. The laboratory investigations performed included complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), liver and kidney function tests, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and antinuclear antibody (ANA). Disease activity score (DAS28) [20] and health assessment questionnaire (HAQ) [21] were assessed. Metabolic syndrome (MetS) was diagnosed according to the Adult Treatment Panel (ATP III) criteria [22].

Statistical analysis: Data were collected on a standardized data sheet and stored in an electronic database. The missing data from the various areas were considered. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25 was used. Variables were presented as frequencies and percentages or mean and standard deviation. A comparison was done using Chi-square test or Mann Whitney U tests. P value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

The study included 304 RA patients with history of abortion out of a large cohort of 8750 female RA patients (3.5%). Characteristics of the patients with and without abortion are presented in table 1 and 2. Lupus anticoagulant (LAC) and anti-cardiolipin (ACL) antibodies were assessed in only 9 patients (3 had both measured) and anti- β 2 glycoprotein in one and all were negative.

Table 1. Demographic features, co-morbidities, clinical manifestations, disease activity and functional status of the rheumatoid arthritis patients with and without history of abortion

Parameter n (%) or mean $\pm$ SD	Abortion in rheumatoid arthritis patients			p
	all (n = 608)	with (n = 304)	without (n = 304)	
Age (years)	42.1 $\pm$ 11.3	42.8 $\pm$ 11.4	42.3 $\pm$ 11.1	0.09
Disease duration (years)	5.8 $\pm$ 5.2	6.2 $\pm$ 5.4	5.4 $\pm$ 4.97	0.06
Age at onset (years)	36.2 $\pm$ 10.8	36.5 $\pm$ 11.2	35.8 $\pm$ 10.3	0.4
Body mass index (BMI)	29.2 $\pm$ 5	30.1 $\pm$ 4.9	28.1 $\pm$ 5.04	< 0.0001
Smoking	26 (4.3)	14 (4.6)	12 (3.9)	0.68
<i>Co-morbidities</i>				
Diabetes mellitus	72 (11.8)	37 (12.2)	35 (11.5)	0.8
Hypertension	151 (24.8)	88 (28.9)	63 (20.7)	0.02
Metabolic syndrome	86 (14.1)	53 (17.4)	33 (10.9)	0.008
Osteoporosis	9 (1.5)	4 (1.3)	5 (1.6)	0.74

Continuation of Table 1

Asthma	13 (2.1)	8 (2.6)	5 (1.6)	0.4
Thyroid dysfunction	12 (2)	9 (3)	3 (1)	0.08
<i>Manifestations</i>				
Rheumatoid nodules	133 (21.9)	70 (23)	63 (20.7)	0.78
Sjögrens syndrome	79 (13)	42 (13.8)	37 (12.2)	0.68
Neurological	51 (8.3)	32 (10.5)	19 (6.3)	0.09
Vasculitis	33 (5.4)	18 (5.9)	15 (4.9)	0.99
Gastrointestinal	102 (16.8)	53 (17.4)	49 (16.1)	0.83
Cardiovascular	65 (10.7)	35 (11.5)	30 (9.9)	0.82
Chest	76 (12.5)	30 (9.9)	46 (15.1)	0.02
Fibromyalgia syndrome	123 (20.2)	58 (19.1)	65 (21.4)	0.29
Renal	17 (2.8)	8 (2.6)	9 (3)	0.61
DAS28	4.4 ± 1.3	4.4 ± 1.42	4.4 ± 1.2	0.81
HAQ	0.92 ± 0.63	0.97 ± 0.69	0.88 ± 0.58	0.29

DAS28: disease activity score, HAQ: health assessment questionnaire. Bold values are significant at $p < 0.05$

Table 2. Laboratory investigations and medications received by rheumatoid arthritis patients with and without history of abortion

Parameter n (%) or mean ± SD	Abortion in rheumatoid arthritis patients			p
	all (n = 608)	with (n = 304)	without (n = 304)	
Laboratory investigations				
Hemoglobin (g/dl)	11.1 ± 1.4	11.1 ± 1.39	11.2 ± 1.4	0.45
TLC (x10 ³ /mm ³)	7.1 ± 2.6	6.9 ± 2.56	7.3 ± 2.63	0.09
Platelets (x10 ³ /mm ³)	270 ± 93.3	274.2 ± 92.1	265.5 ± 94.6	0.29
ESR (mm/1sthr)	43.8 ± 25	43.6 ± 27.5	44 ± 22.5	0.85
CRP (mg/dl)	17.7 ± 19.7	17.2 ± 21.9	18.3 ± 17.5	0.004
AST (IU/l)	24.9 ± 9.6	24.7 ± 9.4	25.1 ± 9.8	0.66
Creatinine (mg/dl)	0.81 ± 0.5	0.81 ± 0.47	0.8 ± 0.52	0.74
Cholesterol (mg/dl)	213 ± 66	205.3 ± 67.9	221.5 ± 63.02	0.051
Triglycerides (mg/dl)	128.3 ± 52.4	138.2 ± 59.3	117.1 ± 40.8	0.003
HDL (mg/dl)	76.1 ± 37.6	70.2 ± 41.9	82.8 ± 30.8	0.015
LDL (mg/dl)	105.2 ± 39.8	107.7 ± 42.4	102.3 ± 36.6	0.33
SUA (mg/dl)	5.1 ± 1.5	5.08 ± 1.4	5.1 ± 1.5	0.88
RF	419 (68.9)	215 (70.7)	204 (67.1)	0.19
Anti-CCP	312 (51.3)	158 (52)	154 (50.7)	0.69
Double seropositivity	240 (39.5)	130 (42.8)	110 (36.2)	0.1
ANA	101 (16.6)	51 (16.8)	50 (16.4)	0.82
Medications				
Steroids	443 (72.9)	213 (70.1)	230 (75.7)	0.18
Hydroxychloroquine	446 (73.4)	209 (68.8)	237 (78)	0.037
Azathioprine	10 (1.6)	4 (1.3)	6 (2)	0.46
Low dose aspirin	11 (1.8)	5 (1.6)	6 (2)	0.66
Methotrexate	397 (65.3)	206 (67.8)	251 (82.6)	0.005
Leflunomide	243 (40)	114 (37.5)	129 (42.4)	0.68
Biologics	55 (9)	31 (10.2)	24 (7.9)	0.26

TLC: total leucocytic count, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, AST: aspartate transaminase, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, SUA: serum uric acid, RF: rheumatoid factor, Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, ANA: antinuclear antibody. Bold values are significant at $p < 0.05$

Discussion

Pregnancy is a risky time for various patients with rheumatic diseases, particularly affecting women of childbearing age and the risk – to both

the mother and foetus – is high [16]. The frequency of pregnancy loss is increased in patients with different autoimmune diseases than in the general population [23]. It has been proposed that natu-

ral-killer cell expressed immunoglobulin-like receptors are related to both RA and recurrent SA [24]. The causes of recurrent SA are unknown; however, the presence of antinuclear antibodies (ANA) and other antibodies in some women suggests the possibility of underlying autoimmune disease [23]. The use of highly effective contraception was at the forefront of the 2020 ACR guideline for the management of reproduction health in patients with rheumatic diseases [16]. Associations of particular HLA antigens with several rheumatic diseases are well established, though the precise nature of this relation remains unclear. The association between DR antigens and a wide variety of connective tissue disorders is well known and RA is strongly linked to HLA-DR4 [25]. HLA-DR5 was over represented in women with recurrent SA and was related to the presence of ANA suggesting the likelihood of an underlying autoimmune disease [23]. The low prevalence of HLA-DR5 and DR7 antigens in RA patients from the Middle East indicates a protective role for these antigens against the disease susceptibility [25]. A complex interaction exists between RA disease and fertility-related issues. Despite a high rate of infertility in RA, the mechanisms involved are still obscure and plausible causes involve the overproduction of inflammatory cytokines, suppressed sexual activity and medications used [26].

In this study, associated abortion was reported in 304 (3.5%) patients out of a large cohort ($n = 8750$) of female RA cases. Such a low frequency points to the rarity of such condition for this special group. In accordance, in Southern Brazil, the results suggest that mannose-binding lectin (MBL) deficiency and gene polymorphisms were risk factors for the occurrence of miscarriage in 4.5% of RA patients [27]. In a work from Norway on 1578 women with RA, early SA was reported in 26.2%, late in 4.5% and still birth in 1.3% whereas the relative risks of early and late miscarriage were 1.2 and 1.4, respectively [9]. On the contrary, in another Brazilian study on the gynecological and obstetrics background in RA females, none had a history of abortion [3]. RA declines a couple's potential to succeed in childbearing [26]. The increased risks for cesarean delivery, prematurity, and longer hospitalization at birth among infants born to women with RA may be due to the pathophysiologic changes associated with RA or medications used to treat the disease [10].

In this work, the age at disease onset was similar yet tended to be higher in those with a history of abortion. It has been reported that the duration of reproductive years and the number of pregnancies

were linked to the disease onset as RA patients had more pregnancies than in the normal population [3].

Currently there was an association between the presence of MetS and the history of having abortion. Until recently, a study focusing on the association between history of abortion and metabolic diseases were limited. It was found that women with a history of abortion remained at 1.25 times more likely to have MetS [28].

It was found that patients with neurological manifestations had a higher frequency of abortion history. Neuralgia of the cranial and spinal nerves is very often associated with abortion and perhaps even more common in patients with rheumatic diseases [29].

In the current study, RF, anti-CCP and double seropositivity tended to be higher in RA patients with history of abortion. In a study on women with recurrent SA, and not known to have RA, it was found that the frequency of RF was higher than in a matched group of women who got pregnant but did not have any previous abortion [1]. An increase in RF has been reported in the serum of women with a history of recurrent SA [30]. Auto-antibodies such as RF and anti-CCP link the innate and acquired immune response [31]. As the roles of some infectious agents in recurrent abortions are well known, there might be a relation between microbial abortion and the production of these auto-antibodies [1].

In this work there was a similar disease activity in those with and without a history of abortion. The RA patients must balance the risk of uncontrolled disease activity (itself a pregnancy risk) and use of medications such as methotrexate (MTX) which are known teratogens. These risks are enhanced when pregnancies are accidental [16].

Anti-phospholipid (APL) antibodies were measured in only 10 patients with a history of abortion and all were negative. However, persistent APL antibodies are associated with dysregulated B-cell subsets and has been reported in RA patients with recurrent pregnancy loss [32].

In this study, MTX and hydroxychloroquine (HCQ) were less frequently used among patients with a history of SA. Other DMARDs, biologic therapy and steroids received by the patients were similar. Rheumatologists have voiced concerns about potential restrictions on the cornerstone drug MTX, because of its abortion-inducing effects at extremely high doses [16]. Such concerns are of limited importance in Egypt due to different cultural and/ or religious beliefs and socioeconomic status [33]. If planned pregnancy is discussed with the physician, the RA patient is shifted to be given HCQ and SSZ

instead of MTX 3-6 months before pregnancy, a low dose suitable corticosteroid, patient's education, and a baseline evaluation of disease activity [34]. HCQ is a molecule with extensive safety data during pregnancy with potential actions: antithrombotic, vascular protective, immunomodulatory, improved glucose tolerance, lipid lowering and anti-infectious that could be effective against unexplained recurrent miscarriage besides its relatively low cost [35]. In this work there was a tendency to higher frequency of receiving biologic therapy by patients with a history of abortion. However, many biologic drugs are currently available as potentially effective during pregnancy and breastfeeding [36]. In fact, anti-TNF biologics are promising for maintaining remission in RA and may be prescribed in the first half of pregnancy at least [37].

A careful follow up of the RA patient, the way and time for the proper planning to get pregnant and an eye of the pediatrician on her future fetal outcome, is recommended. It is compulsory to advance the patient's education and to take into consideration the underlying factors involved in infertility and pregnancy loss [26]. The adherence to an ultimate clinical pathway of pregnancy management in women with RA may restore the risk of unfavorable pregnancy outcome to that anticipated for the general population [38].

Although early miscarriage, fetal loss and stillbirth in RA women are not typically reported, information on the prevalence and risk is still inadequate. It has been reported that there was no significantly increased miscarriage or SA rate in women with RA [39, 40]. However, a tendency to a rise in the still birth rate in RA women has been expressed [40]. The chance of a live birth was extraordinarily lower in RA women receiving assisted reproductive technology treatment in comparison to those without RA due to an impaired chance of embryo implantation [41]. There is still limited research with respect to pregnancy loss in RA women however; it should be taken critically [26].

The lack of detailed information about primary infertility, follow-up, immunological profile or autoantibodies related to abortion and fetal outcome are considered limitations to this work. Moreover, the frequency of abortion in relation to that in the general population should have been considered.

In conclusion, the rate of spontaneous abortion in RA is low yet it may be speculated to be higher in those with metabolic syndrome or alterations of its components. Reluctance and/or in compliance in using the basic DMARD treatment with MTX or HCQ

in controlling the disease may add to the possibility of abortion.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgment: Collaborators and members of the Egyptian College of Rheumatology: Nevin Hammam (Assuit), Hala A Raafat (Cairo), Samah A El-Bakry (Ain Shams), Iman I El-Gazzar (Cairo), Samar M Fawzy (Cairo), Nahla N Eesa (Cairo), Nora Y El-Said (Cairo), Rawhya El Shereef (Minia), Mervat I Abd Elazeem (Beni-Suef), Amany El-Bahnasawy (Mansoura), Maha Nassr (Fayoum), Abdel Hafeez Moshref (AlAzhar), Mohamed N Salem (Beni-Suef), Rasha M Fawzy (Benha), Asmaa Khalifa (Sohag), Nouran M Abaza (Ain Shams), Ahmed M Abdalla (Aswan), Amany R El-Najjar (Zagazig), Noha A Azab (Cairo), Soha Senara (Fayoum), Safaa Sayed (Cairo), Emad El-Shebini (Menoufiya), Dina H El-Hammady (Helwan), Ahmed Y Ismail (Beni-Suef), Wael Abdel Mohsen (South-Valley), Othman Hammam (Assuit).

References

1. Hadinedoushan H, Aflatounian A, Anvari M. The Role of IL-2 and rheumatoid factor in recurrent spontaneous abortion. *Biochemia Medica*. 2008;18(2):201-5
2. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069: 212-22.
3. Cavalcante AFDS, Martin P, Skare TL. Gynecological/obstetric background and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in Brazilian patients. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(5):357-61.
4. Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy: beyond smaller and preterm babies. *Arthritis Rheum*. 2011;63: 1469-71.
5. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(10):1836-41.
6. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med*. 2010; 268: 329-37.
7. Gheita TA, Raafat HA, El-Bakry SA, Elsaman A, El-Saadany HM, Egyptian College of Rheumatology (ECR) Rheumatoid Arthritis Study Group. Rheumatoid arthritis study of the Egyptian College of Rheumatology (ECR): Nationwide presentation and worldwide stance. *Rheumatol Int*. 2022; epub ahead of print.
8. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. Epidemiology of loss pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43:764-75.
9. Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and Stillbirth in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1570-2.
10. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006;10:361-6.
11. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family

- size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:668-74.
12. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30 Suppl 73:S2-6.
 13. Giacomucci E, Bulletti C, Polli Vet al. Immunologically mediated abortion (IMA). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;49(2-3):107-21
 14. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Increased rates of spontaneous abortions, but not stillbirths in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 3:A761-2.
 15. Nathan NO, Mørch LS, Wu CS et al. Rheumatoid arthritis and risk of spontaneous abortion: a Danish nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1984-91.
 16. The Lancet Rheumatology. Editorial: The demise of Roe v Wade: ramifications for rheumatology. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(8):e525.
 17. Al Rayes H, Sultana A, Alotaibi AM et al. Adverse Impact of Rheumatoid Arthritis on Pregnancy Outcomes: A Saudi Arabia Prospective Multicenter Study. *Research and Reviews* 2021(13):167-75.
 18. Chang MK, Lee CH, Park JS et al. Incidence and prevalence of seropositive rheumatoid arthritis among Korean women of childbearing age: a nationwide population-based study. *KJIM* 2022; epub ahead of print
 19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
 20. Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
 21. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45
 22. National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults; Third report of the national cholesterol education program expert panel (NCEP) on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
 23. Smith JB, Cowchock FS, Hankinson B, Iftexhar A. Association of HLA-DR5 with recurrent spontaneous abortion in women treated with paternal leukocytes. Possible subclinical autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32(12):1572-6.
 24. Kuśnierczyk P. Killer cell immunoglobulin-like receptor gene associations with autoimmune and allergic diseases, recurrent spontaneous abortion, and neoplasms. *Front Immunol*. 2013;4:8.
 25. Sattar MA, al-Saffar M, Guindi RT et al. Association between HLA-DR antigens and rheumatoid arthritis in Arabs. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(3):147-9.
 26. Fattah A, Asadi A, Shayesteh MRH et al. Fertility and infertility implications in rheumatoid arthritis; state of the art. *Inflamm Res*. 2020;69(8):721-9.
 27. Cieslinski JZ, Goeldner I, Skare TL et al. Mannose-binding lectin deficiency and miscarriages in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2017;50(7):409-413
 28. Xu B, Zhang J, Xu Y et al. Association between history of abortion and metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese women. *Front Med*. 2013;7(1):132-7.
 29. Napier ADL. The Relationship between Neuralgia and Abortion: A Clinico-Speculative Note. *Trans EdinbObstet Soc*. 1889; 14:37-44.
 30. Iijima T, Tada H, Hidaka Y et al. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet-Gynecol* 1997;90(3):364-9.
 31. Chaiamnuay S, Bridges SL Jr. The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis: Pathophysiology 2005;12(3):203-16.
 32. Ota K, Dambaeva S, Lee J et al. Persistent high levels of IgM antiphospholipid antibodies in a patient with recurrent pregnancy losses and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(3):286-92
 33. Gheita TA, Eesa NN. Rheumatology in Egypt: back to the future. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):1-12
 34. ACR subcommittee on RA guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 updates. *Arthr Rheum* 2002;46(2): 328-46.
 35. Pasquier E, De Saint-Martin L, Marhic G et al. Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial BBQ study. *BMJ Open* 2019;9:e025649
 36. Murray KE, Moore L, O'Brien C et al. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. *Ir J Med Sci*. 2019;188:169-72.
 37. Østensen M, Andreoli L, Brucato A et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:376-86.
 38. Bortoluzzi A, Andreoli L, Carrara G et al. Improved Pregnancy Outcome in Patients With Rheumatoid Arthritis Who Followed an Ideal Clinical Pathway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(2):166-72.
 39. Silman A, Roman E, Beral V, Brown A. Adverse reproductive outcomes in women who subsequently develop rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:979.
 40. Spector TD, Silman A. Is poor pregnancy outcome a risk factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1990;49:12.
 41. Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S et al. Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:32834.

Submitted: 02.09.2023

✉ *Correspondence address:*

Tamer A Gheita, MD
 Professor of Rheumatology,
 Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt
 e-mail: gheitamer@cu.edu.eg; gheitamer@hotmail.com
 Phone: +201004567975
 ORCID: 0000-0002-1155-9729

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН С ПРОЯВИ НА ФЕНОМЕН НА RAYNAUD

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с клинични и имунологични прояви, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но не се покриват критериите за определено ревматично заболяване. Феноменът на Рейно (ФР) се установява при около 50% от случаите с НЗСТ, като при около половината от пациентите с НЗСТ и ФР се регистрира склеродермоподобен тип капиляроскопска картина. **Цел на проучването:** Да се оценят характеристиките на капиляроскопските промени при ранно НЗСТ. **Материал и методи:** Включващ критерий в настоящото проучване е новодиагностицирано от ревматолог, ранно НЗСТ при пациенти с ФР. В проучването са включени 26 болни – 24 жени и 2 мъже, средна възраст 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години). Капиляроскопското изследване е извършено при всички пациенти с помощта на USB микроскоп Dino-Lite. Проследяването на пациентите обхваща период от 1 до 3.5 години. **Резултати и обсъждане:** Към момента на първоначалната диагноза, склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, ранна фаза (гигантски капиляри, наличие на хеморагии в някои случаи, запазено подреждане, нормална капилярна плътност) е установена при 17 пациенти (65%). Не са наблюдавани по-напреднали капиляроскопски промени с наличие на деваскуларизация и нарушение в подреждането. При 4 болни са установени неспецифични капиляроскопски промени (разширени капиляри, хемогарии, повишена нагънатост, удължени капиляри,), а при 5 – нормална капиляроскопска картина. По време на проследяването при един пациент диагнозата е ревизирана на системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. В този случай нормалната капиляроскопска картина е променена с поява на неспецифични находки. При двама пациенти по време на проследяването се покриват критериите за пресклеродермия, без кожно и висцерално засягане. При останалите случаи клиничната диагноза и капиляроскопската находка са останали непроменени. **Заключение:** Склеродермен тип микроангиопатия, „ранна“ фаза е често срещана находка при НЗСТ с ФР, докато по-напреднала микроваскуларна патология обикновено не се наблюдава. Стабилността на капиляроскопската находка по време на проследяването корелира със стабилния клиничен ход. Капиляроскопията е ключова методика в ревматологията за оценка на пациенти с ФР и за ранна диагноза на НЗСТ с периферен съдов синдром.

Ключови думи: недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, капиляроскопия

ВЪВЕДЕНИЕ

Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с клинични признаци и имунологични находки, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но без покриване на критериите за определено ревматично заболяване [1].

Липсват класификационни критерии за НЗСТ, одобрени от ревматологичните научни дружества, за разлика от останалите основни системни заболявания на съединителната тъкан. В тази връзка някои пациенти в ранна фаза на системно

ревматично заболяване могат да бъдат класифицирани като НЗСТ. Има наблюдения, че до 30% от болните, първоначално диагностицирани с НЗСТ, могат да развият определено ревматично заболяване няколко години след първоначалната диагноза [2].

Mosca и сътр. (1999) предлагат критерии за диагноза на НЗСТ, които включват:

– наличие на признаци и симптоми на системно заболяване на съединителната тъкан, но пациентите не покриват критериите за добре дефинирано ревматично заболяване (прогресивна системна склероза (ПСС), системен лупус ерите-

матозус, полимиозит/дерматомиозит, първичен синдром на Sjögren) за период от три години в комбинация с

– положителен тест за антинуклеарни анти-тела (АНА) при две измервания.

Ако продължителността на симптомите е под 3 години, състоянието се определя като ранно НЗСТ [1].

Засега няма приети класификационни критерии и препоръки, одобрени от научните ревматологични дружества, за диагностика и лечение на пациенти с НЗСТ. Поради тази причина пациентите с диагноза НЗСТ остават на заден план в сравнение с тези с други ревматични заболявания. Оценката на риска и изборът на подходяща терапевтична стратегия се определят от лично експертно становище [2]. Допълнителен фактор, който допринася за лошото разбиране на НЗСТ, е клиничната хетерогенност, т.е. съществуването на различни клинични форми.

Rubio и Kyttaris (2023) извършват систематичен обзор въз основа на анализа на 6 проучвания, които включват 1118 пациенти с НЗСТ. Най-честите докладвани симптоми са били ФР, sicca синдром и артралгии или артрит [3].

De Angelis и сътр. (2005) в проучване, включващо 78 пациенти с НЗСТ, установяват, че ФР е вторият най-чест симптом (честота 52.5%) след артралгиите, които са наблюдавани при 80.7% от изследваните пациенти. ФР е бил с доброкачествено протичане без поява на дигитални улцерации. Други клинични находки в изследваната популация пациенти са били артрит, sicca синдром, фоточувствителност. Висцералното засягане е било рядко. Разлика в честотата на ставното засягане при пациенти със и без ФР не е установена [4].

ФР се установява при около 50% от случаите с НЗСТ [4]. Като се има предвид ключовата роля на капиляроскопията за оценка на ФР, капиляроскопската микроваскуларна оценка е от решаващо значение при НЗСТ със симптоми на ФР. Капиляроскопията на нокътна гънка е неинвазивен метод за оценка на капилярите, която придобива все по-голяма популярност през последните години поради ключовата ѝ роля за диференциалната диагноза при пациенти с ФР и ранната диагноза на ПСС. Капиляроскопските промени при ПСС са утвърдени като диагностични в класификационните критерии за заболяването от 2013 г. на EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR (American College of Rheumatology) [5]. Капиляроскопските промени при ПСС се означават

като „склеродермен“ тип капиляроскопска картина, която се характеризира с наличието на гигантски капиляри, хеморагии, аваскуларни зони и храстовидни капиляри/неоангиогенеза [6, 7, 8]. Maricq и сътр. (1983) предлагат разделяне на два подтипа на склеродермния тип капиляроскопска картина: „бавен“, характеризиращ се с гигантски капиляри и минимална загуба на съдове, и „активен“, при който има обширни аваскуларни зони и неоангиогенеза [8]. Cutolo и сътр. (2000) предлагат валидирани критерии за стадиране на склеродермния тип капиляроскопска картина при ПСС в три фази – „ранна“, „активна“ и „късна“ фаза. „Ранната“ фаза се характеризира с поява на единични гигантски капиляри и микрохеморагии, запазена капилярна плътност и подреждане. В следващата – „активна“, фаза гигантските капиляри и микрохеморагии са множество. Освен това се установява умерена деваскуларизация и леко до умерено нарушение в подреждането. В този стадий храстовидните капиляри са малко на брой или липсват. В следващата – „късна“, фаза деваскуларизацията и нарушението в подреждането са напреднали. Наблюдават се множество разклонени капиляри, липсват хеморагии, а гигантските капиляри са малко на брой или липсват [9].

Аналогични микроваскуларни промени, наречени склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, могат да бъдат установени при заболявания, различни от ПСС, като дерматомиозит, синдром на припокриване, НЗСТ, както и при системен лупус еритематозус и ревматоиден артрит без наличие на припокриване с ПСС [7, 10-19]. Наблюдението на микроваскуларни промени, подобни на ПСС, е било съобщено първоначално от Maricq и сътр. [20, 21]. При около половината от пациентите с НЗСТ и ФР е наблюдавана склеродермоподобен тип капиляроскопска картина [4, 15]. В собствено проучване, при 31 пациенти с НЗСТ се установи честота на ФР 77% (24/31). Склеродермоподобен тип капиляроскопска картина бе наблюдавана при 38% (12/31) от случаите. При част от болните при капиляроскопско изследване се установиха неспецифични промени [15].

Като се има предвид клиничната хетерогенност на НЗСТ и липсата на утвърдени класификационни критерии на научните дружества по ревматология, високата честота на ФР при НЗСТ и ключовата роля на капиляроскопията за оценка на ФР, целта на настоящото проучване е да се изследват капиляроскопски новодиагностицираните случаи с НЗСТ и ФР.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Да се оценят характеристиките на капиляро-скопските промени при ранно НЗСТ.

Пациенти и методи

Включващ критерий за настоящото проучване е диагноза ранно НЗСТ, поставена за първи път от ревматолог, при пациенти с ФР, съгласно критериите на Mosca и сътр. [1].

Критериите за изключване са наличието на добре дефинирано ревматично заболяване, в т.ч. ПСС [22], системен лупус еритематозус [23], смесено заболяване на съединителната тъкан [24], ревматоиден артрит [25], полимиозит/дерматомиозит [26], [27], първичен синдром на Sjögren [28].

В проучването са включени 26 пациенти – 24 жени и 2 мъже, средна възраст 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години). При всички пациенти беше извършено капиляроскопско изследване с USB микроскоп Dino-Lite, увеличение $\times 200$. Проследяването обхваща период от 1 до 3.5 години.

Използвани са дефиниции на основните капиляроскопски параметри, предложени в консенсуса на немскоговорящите експерти (Schmidt и сътр., 1997). Наличието на капилярен диаметър, по-голям от $50 \mu\text{m}$ (0.050 милиметра/mm), е определението за гигантска капилярна бримка. Капиляри с артериален диаметър $> 0.015 \text{ mm}$ ($15 \mu\text{m}$) и венозен $> 0.020 \text{ mm}$ ($20 \mu\text{m}$), но под 0.050 mm ($50 \mu\text{m}$) се определят като дилатирани. Нормалната капилярна плътност варира между 7 и 16 капиляра за mm. Деваскуларизация е налице, когато броят на капилярите е под 7 за mm. Капилярите с атипична морфология (храстовидни и разклонени микросъдове) се считат за проява на неоангиогенеза [29]. Оценено е наличието на хеморагии (екстракапилярни депозити от хемосидерин) [30]. Капиляри с дължина, по-голяма от $300 \mu\text{m}$, са дефинирани като удължени [31].

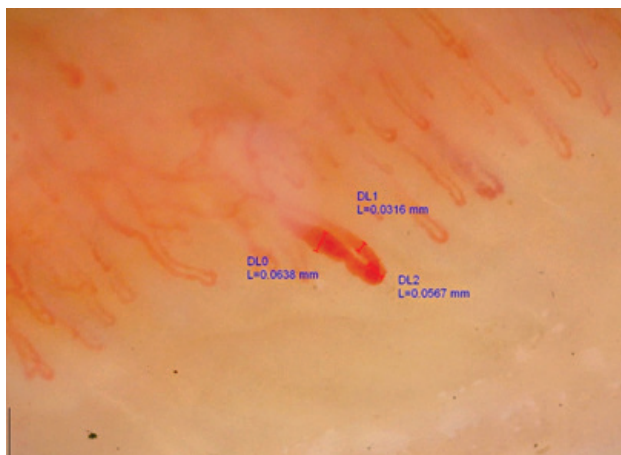
Групата на EULAR за изучаване на микроциркулацията при ревматични заболявания/EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases предлага алгоритъм за бързо разграничаване между склеродермен и несклеродермен тип капиляроскопска картина. При наличие на гигантски капиляри промените се определят като склеродермен тип. Ако капилярната плътност е ≥ 7 капиляра/mm и липсват гигантски капиляри, капиляроскопските промени се класифицират като несклеродермен тип. Ако има значително намаляване на капилярната плътност (≤ 3 капиляра/mm), при наличие на капиляри с атипична

морфология се препоръчва да се провери за „късна“ фаза склеродермен тип капиляроскопски промени [32]. Наличието на гигантски капиляри е задължителен критерий за дефиниране на склеродермен тип капиляроскопска картина и може да се наблюдава като изолирана находка [33].

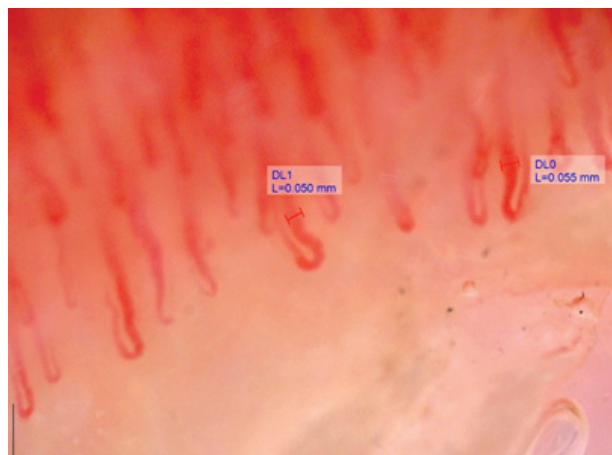
РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 26 пациенти при тяхното първоначално насочване към ревматолог. Средната възраст на пациентите е 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години); 24 жени и 2 мъже. Всички пациенти са с прояви на ФР и е поставена диагноза ранно НЗСТ според критериите на Mosca и сътр. (1999) [1]. Средната продължителност на ФР е 4.34 ± 4.41 години (диапазон 3 месеца – 20 години). При всички пациенти е наблюдаван поне един симптом, различен от ФР (24 пациенти – артралгии, 8 – неспецифичен кожен обрив, 2 – перниони, 2 – фоточувствителност, 1 – артрит, 1 – миалгия, 1 пациент – дигитална улцерация на пръст на стъпалото). Средната продължителност на симптомите, различни от ФР, е 1 година (диапазон 1 месец – 2 години).

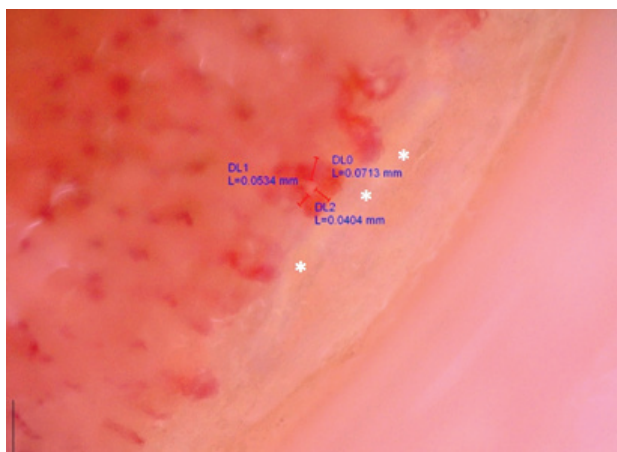
При поставяне на диагнозата, при 17 пациенти (65%) е установена склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, „ранна“ фаза (фиг. 1, 2, 3). Наличието на гигантски капиляри е задължителен критерий за склеродермния/склеродермоподобния тип капиляроскопска картина, т.е. находката е налице при всички 17 случая. Запазено подреждане и нормална капилярна плътност също бяха налице при всичките 17 случая. Капилярна плътност ≥ 7 капиляра/mm е задължителен критерий за наличието на „ранна“ фаза склеродермен тип капиляроскопска картина. Поради това промените бяха класифицирани като „ранна“ фаза склеродермен тип микроангиопатия. В 6 от тези 17 случая са наблюдавани хеморагии. По-напреднали капиляроскопски промени с деваскуларизация, нарушено подреждане и неоангиогенеза не бяха установени. При 4 болни бяха налице неспецифични капиляроскопски промени (дилатирани капиляри/ $n = 4$, микрохеморагии/ $n = 2$, повишена нагънатост/ $n = 1$, удължени капиляри/ $n = 1$). При 5 случая се установи нормална капиляроскопска картина. При трима пациенти с ранна микроангиопатия и при един случай с нормална капиляроскопска картина се наблюдаваха единични новосформирани капиляри на единствен пръст, но без придружаваща деваскуларизация



Фиг. 1. Ранна фаза, склеродермоподобен тип капиляроскопска картина при 40-годишна жена. Капилярната плътност и подреждането са запазени. Наблюдава се единична гигантска капилярна бримка. Демонстрирано е измерване на диаметрите на гигантския капиляр с венозно рамо = 0.0638 mm и апикална бримка = 0.0567



Фиг. 2. Капиляроскопска картина при 28-годишен мъж с НЗСТ. Подреждането и капилярната плътност са запазени. Демонстрирано е наличие на дилатирани и два гигантски капиляра. Показано е измерване на венозните рамена на гигантските капиляри



Фиг. 3. Капиляроскопска картина при 51-годишна пациентка с НЗСТ. Разпределението и капилярната плътност са запазени. Демонстрирано е наличието на дилатирани и три гигантски капиляра (звезди). Показано е измерване на диаметрите на централно разположения гигантски капиляр

и нарушение в подреждането, което не е сигурен признак за микроангиопатия [34]. По време на 1-годишно проследяване при един пациент диагнозата е ревизирана на системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. Нормалната капиляроскопска картина в този случай е променена с поява на неспецифични находки. При двама пациенти с ранна, склеродермен тип микроангиопатия микроваскуларната патология е комбинирана по време на проследяването с автоантитела, специфични за ПСС (антицентромерни). Тези случаи са означени като пресклеродермия според критериите на Le Roy и Medsger [35]. При тези двама болни не е регистрирано кожно и висцерално засягане при проследяване в продължение над 3 години. При останалите

пациенти клиничната диагноза и капиляроскопската находка остават непроменени за периода на проследяване (между 1 и 3.5 години).

ОБСЪЖДАНЕ

Капиляроскопските находки при НЗСТ с ФР включват наличие на склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, но също и неспецифични промени и нормална находка. Най-често установеният симптом, различен от ФР, в изследваната група са артралгиите. Тези данни потвърждават наблюдението и на други автори, които също съобщават, че артралгиите и ФР са най-честите клинични прояви при НЗСТ [4].

Най-честата капиляроскопска находка в изследваната популация е склеродермоподобната

микроангиопатия, ранна фаза, която се установи в 65% от случаите. Подобни са и резултатите от изследването на De Angelis и сътр. (2005), които са открили „бавен“, склеродермен тип капилярскопска картина (според стадирането на Maricq) при 45% от пациентите с НЗСТ и ФР (18/40). Наблюдавани са дилатирани, гигантски капилляри и хеморагии, докато деваскуларизация и неоангиогенеза не са установени. Проследяването е проведено за период от 12.8 ± 22 месеца. Не е наблюдавана значителна динамика в параметрите на склеродермния тип капилярскопска картина и само двама пациенти развиват добре дефинирано ревматично заболяване. Стабилността на капилярскопските промени при НЗСТ е свързана с общите характеристики на НЗСТ, което се счита за ревматично заболяване с лека клинична изява и минимални промени при проследяване [4]. В настоящото проучване диагнозата НЗСТ също остана непроменена в повечето случаи и не се установи влошаване на ранната микроангиопатия за период над 3 години, което корелира с лекото клинично протичане при тези пациенти.

Резултатите от настоящото проучване се различават от тези на Merone и сътр. (2017), които са оценили 42 пациенти с НЗСТ и ФР. В повечето случаи (98%; 40/42) са наблюдавани неспецифични капилярскопски находки. Нагънати и разклонени/храстовидни капилляри са били по-честа находка при пациентите с НЗСТ. Наличие на микрохеморагии и удължени капилляри са били намерени по-често при случаите с еволюция на НЗСТ до системен лупус еритематозус ($n = 4$) за 3-годишния период на проследяване [36]. Различни са и наблюденията на García-González и сътр. (2017), които установяват нормална капилярскопска находка при 56% от изследваните пациенти с НЗСТ (55/98). При 37% от случаите ($n = 36$) са били налице неспецифични промени

и само при 7% (7) е установен склеродермен тип капилярскопска картина. Изходните отклонения в капилярскопската находка са по-често в случаите, при които е развито добре дефинирано системно заболяване на съединителната тъкан по време на проследяването (64%) в сравнение със случаите на стабилно НЗСТ (47%) и пациентите, които са постигнали ремисия (22%). ФР е бил налице при 89 пациенти (91%), 53 (54%) са имали мускулно-скелетни прояви, 41 (42%) – кожно засягане, 27 (28%) – sicca синдром и др. Периодът на проследяване е 11 ± 3 години. 62% от пациентите остават в обхвата на диагнозата НЗСТ, 24% постигат ремисия и 14% ($n = 14$) развиват добре дефинирано ревматично заболяване, от които 9 – системен лупус еритематозус, 2 – пресклеродермия, 1 – смесено заболяване на съединителната тъкан, 1 – ПСС с дифузно кожно засягане и 1 синдром на припокриване склеродермия – синдром на Sjögren) [37]. Разнопосочните резултати, получени от различни авторски групи, подчертават необходимостта от бъдещи проучвания при по-големи популации пациенти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранната микроангиопатия при пациенти с НЗСТ и ФР в настоящото проучване е наблюдавана при 65% от случаите. Като се имат предвид неспецифичните клинични симптоми на НЗСТ и лекото, понякога субклинично протичане, откриването на капилярскопски признаци за микроангиопатия дава възможност за ранна диагноза на тези случаи. В тази връзка, ранното насочване на пациенти с ФР към специализирани центрове по ревматология и задължителното капилярскопско изследване дава възможност за ранно откриване и ранно започване на лечение, което може да предотврати или забави прогресията на заболяването.

CAPILLAROSCOPIC FINDINGS IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

³Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski" – Sofia

Absrtact. Background: Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is characterized with presence of clinical signs and immunological findings suggestive of connective autoimmune disease, but the criteria for a definite rheumatic disease are not fulfilled. Raynaud's phenomenon (RP) could be found in approximately 50% of cases with UCTD and about half of patients with UCTD and RP exhibit "scleroderma-like" pattern. **The aim of the study:** To assess the characteristics of capillaroscopic changes in early UCTD. **Patients and methods:** Inclusion criterion for the study was newly diagnosed by rheumatologist, early UCTD in patients with RP. 26 patients were included in the study – 24 females and 2 males, mean age 38 ± 14 years (range 19- 66 years). Capillaroscopic examination was performed in all patients using USB microscope Dino-Lite. Follow-up was performed for a period between 1 and 3.5 years. **Results and discussion:** At the time of the initial diagnosis, "scleroderma-like" pattern, "early" phase (giant capillaries, presence of hemorrhages in some cases, preserved distribution, normal capillary density) was found in 17 patients (65%). More advanced capillaroscopic changes including devascularization and derangement were not observed. In 4 patients nonspecific capillaroscopic findings were present (dilated capillaries, hemorrhages, increased tortuosity, elongated capillaries,) and in 5 cases – normal capillaroscopic picture was found. During the follow-up in one patient the diagnosis was revised to systemic lupus erythematosus due to newly appeared clinical, laboratory and immunological findings. The normal capillaroscopic pattern was changed to nonspecific findings in this case. Two patients fulfilled the criteria for prescleroderma during the follow-up without skin and visceral involvement. In the rest patients clinical diagnosis and capillaroscopic findings remained unchanged. **Conclusion:** In conclusion, "scleroderma" type microangiopathy, "early" phase is a common finding in UCTD with RP, while more advanced microvascular pathology is not usually observed. Stable capillaroscopic pattern during the follow-up correlates with the stable clinical course. Capillaroscopy is a key technique for assessment of RP patients in rheumatology and for early diagnosis of UCTD with peripheral vascular syndrome.

Key words: undifferentiated connective tissue disease, capillaroscopy

INTRODUCTION

Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is characterized with presence of clinical signs and immunological findings suggestive of systemic autoimmune disease, but the criteria for a definite well-defined rheumatic disease are not fulfilled [1].

Classification criteria for UCDT approved by rheumatological scientific societies are lacking in contrast with other major connective tissue diseases. Thus, some patients with early phases of major rheumatic diseases could be classified as UCTD. There are observations that up to 30% of patients initially diagnosed with UCTD may evolve into a definite rheumatic disease few years after the initial diagnosis [2].

Mosca et al. (1999) have suggested classification criteria for UCTD that include:

- signs and symptoms of connective tissue disease, but the patients do not fulfill the criteria for well-defined rheumatic disease (systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus, polymyositis/ dermatomyositis, primary Sjögren syndrome for a period of three years in association with
- positive antinuclear antibody/ANA test on two occasions.

If the duration of symptoms is below 3 years the condition is defined as early UCTD [1].

Currently, there are no accepted classification criteria and clinical practical guidelines approved by scientific rheumatological societies for diagnosis and management of patients with UCTD. Thus, patients with this diagnosis are neglected as compared with

other rheumatic diseases. Thus, individual experts' opinion guides risk assessment and the choice of appropriate therapeutic strategy [2]. Additional factor that contributes to poor understanding of UCTD is clinical heterogeneity i.e., existence of different clinical forms.

Rubio and Kyttaris (2023) performed a systematic review based on the analysis of 6 studies that included 1118 patients classified as UCTD. The most common reported symptoms were Raynaud's phenomenon (RP), sicca syndrome and arthralgias or arthritis [3].

De Angelis et al. (2005) in a study that included 78 patients with UCTD have found that RP is the second most common symptom with a frequency of 52.5% after the arthralgias that were observed in 80.7% of the examined patients. RP was with benign course without appearance of digital ulcers. Other clinical symptoms in the studied patient population were arthritis, sicca syndrome, photosensitivity. Visceral involvement was rare. Difference in the prevalence of articular involvement in patients with and without RP was not detected [4].

RP could be found in approximately 50% of cases with UCTD [4]. Considering the key role of capillaroscopy for assessment of RP, capillaroscopic microvascular assessment is of crucial importance in UCTD with symptoms of RP. Nailfold capillaroscopy is a non-invasive method for assessment of nailfold capillaries that has gained increased popularity in the recent years due to the key role for differential diagnosis in RP patients and early diagnosis of SSc. Currently, capillaroscopic changes in SSc are established as a diagnostic criterion in the 2013 EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR (American College of Rheumatology) classification criteria for the disease [5]. The capillaroscopic changes in SSc are termed "scleroderma" pattern that is characterized with the presence of giant capillaries, hemorrhages, avascular areas and bushy capillaries i.e., neoangiogenic vessels [6, 7, 8]. Maricq et al. (1983) suggested staging of "scleroderma" type capillaroscopic pattern into two subtypes i.e., "slow" pattern characterized with presence of giant capillaries and minimal capillary loss and "active", in which there are extensive avascular areas and neoangiogenesis [8]. Cutolo et al. (2000) suggested validated staging system of "scleroderma" pattern in SSc that includes three phases of capillaroscopic changes i.e., "early", "active" and "late". "Early" phase is characterized with appearance of few giant capillaries and microhemorrhages, preserved capillary density and distribution. In the next "active" phase,

giant capillaries and microhemorrhages are frequent. In addition, moderate devascularization, mild to moderate capillary derangement could be found. Bushy capillaries are few or absent in this stage. In the next "late" phase devascularization and capillary derangement are advanced. Frequent ramified capillaries could be found, while hemorrhages are absent, giant capillaries are few or absent [9].

Analogous microvascular changes that are called "scleroderma-like" capillaroscopic picture could be found in diseases different from SSc such as dermatomyositis, overlap syndromes, UCTD as well as in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis without presence of overlap with SSc [7, 10-19]. Observation of microvascular changes similar to SSc was reported initially by Maricq et al. [20, 21]. About half of the patients with UCTD and RP exhibit "scleroderma-like" pattern [4, 15]. In an own study, in 31 patients with UCTD, the prevalence of RP was 77% (24/31). Scleroderma-like pattern was found in 38% (12/31) of cases. In a part of the patients, capillaroscopic examination revealed nonspecific changes [15].

Considering clinical heterogeneity of UCTD and lack of classification criteria of the scientific rheumatological societies, high prevalence of RP in UCTD and the key role of capillaroscopy for assessment of RP, we have aimed to perform capillaroscopic analysis in newly diagnosed cases with UCTD and RP.

AIM OF THE STUDY

To assess the characteristics of capillaroscopic changes in early UCTD.

PATIENTS AND METHODS

Inclusion criterion for the study was diagnosis early UCTD made for the first time by rheumatologist in patients with RP according to the criteria of Mosca et al. [1].

Exclusion criteria were presence of well-defined rheumatic disease i.e., SSc [22], systemic lupus erythematosus [23], mixed connective tissue disease [24], rheumatoid arthritis [25] the American Rheumatism Association, polymyositis/dermatomyositis [26, 27], primary Sjögren syndrome [28].

26 patients were included in the study – 24 females and 2 males, mean age 38 ± 14 years (range 19-66 years). Capillaroscopic examination was performed in all patients using USB microscope Dino-Lite, magnification x200. Follow-up was performed for a period between 1 and 3.5 years.

Definitions of the major capillaroscopic parameters suggested in the consensus of German-speak-

ing experts were used (Schmidt et al., 1997). Capillary diameter higher than 50 μm (0.050 millimeter/mm) is the known definition for giant capillary loop. Capillaries with arterial diameter $> 0.015\text{ mm}$ (15 μm) and venous $> 0.020\text{ mm}$ (20 μm), but below 0.050 mm (50 μm) are defined as dilated. Normal capillary density varies between 7 and 16 capillaries per mm. Devascularization is present when it is lower than 7 per mm. Capillaries with atypical morphology (bushy and branching microvessels) are considered neoangiogenic [29]. Presence of hemorrhages (extracapillary hemosiderin deposits) was assessed [30]. Capillaries with length longer than 300 μm were defined as elongated [31].

The “Fast Track algorithm” suggested by EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases recommends quick differentiation between “scleroderma” and “non-scleroderma” pattern. In the presence of giant capillaries the changes are defined as “scleroderma” pattern. If capillary density is ≥ 7 capillaries/mm and giant capillaries are absent, capillaroscopic changes are classified as a “non-scleroderma pattern. If there is significant decrease in capillary density (≤ 3 capillaries/mm) in the presence of capillaries with atypical morphology, it is recommended to check for “late” scleroderma pattern [32]. Presence of giant capillary loops is a mandatory criterion for definition of the “scleroderma” pattern and it may be an isolated finding [33].

RESULTS

26 patients were included in the study during their initial referral to rheumatologist. The mean age of the patients was 38 ± 14 years (range 19-66 years); 24 females and 2 males.

All the patients exhibited symptoms of RP and the initial diagnosis was early UCTD according to the criteria suggested by Mosca et al. (1999) [1]. The mean duration of RP was 4.34 ± 4.41 years (range 3 months – 20 years). Presence of at least one non-Raynaud symptom was observed in all patients (24 patients – arthralgia, 8 – non-specific skin rash, 2 – chilblains/pernio, 2 patients – photosensitivity, 1 – arthritis, 1 – myalgia, 1 patient – digital ulcer of a toe). The mean duration of non-Raynaud symptoms was 1 year (range 1 month – 2 years).

At the time of the initial diagnosis “scleroderma-like” capillaroscopic pattern, “early” phase was found in 17 patients (65%) (Fig. 1, 2, 3). Presence of giant capillaries is a mandatory criterion for “scleroderma”/“scleroderma-like” capillaroscopic pattern i.e., the finding was present in all 17 cases with

“scleroderma-like” pattern. Preserved distribution and normal capillary density were also present in all 17 cases. Capillary density ≥ 7 capillaries/mm is an obligatory criterion for the “early” phase of “scleroderma”. Thus, the changes were classified as early “scleroderma” type microangiopathy. Hemorrhages were observed in 6 of these 17 cases. More advanced capillaroscopic changes with devascularization, derangement and neoangiogenesis were not found. In 4 patients nonspecific capillaroscopic findings were present (dilated/ $n = 4$, hemorrhages/ $n = 2$, increased tortuosity/ $n = 1$, elongated/ $n = 1$). In 5 cases, normal capillaroscopic picture was observed. In three patients with early microangiopathy and in one case with normal capillaroscopic picture, single neoangiogenic capillaries on a single finger were observed, but without accompanying devascularization and derangement that is not a definite sign of microangiopathy [34]. During 1-year follow-up in one patient the diagnosis was revised to systemic lupus erythematosus due to newly appeared clinical, laboratory and immunological findings. The normal capillaroscopic pattern in this case was changed to nonspecific findings. In two patients early, “scleroderma” type microangiopathy, the microvascular pathology was combined during the follow-up with SSc-associated autoantibodies i.e., anticentromere. These cases were labeled as prescleroderma according to the criteria of Le Roy and Medsger [35]. In these two patients, skin and visceral involvement was not detected for a follow-up over 3 years. In the rest patients clinical diagnosis and capillaroscopic findings remained unchanged for the period of follow-up (between 1 and 3.5 years).

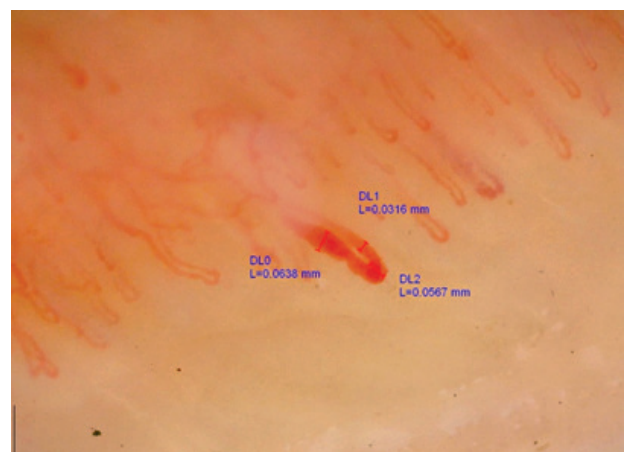


Fig. 1. Early phase, scleroderma-like pattern in 40-year-old woman. Capillary density and distribution are preserved. A single giant capillary loop is observed. Measurements of the capillary limbs of the giant capillary are demonstrated with venous limb = 0.0638 mm, apical loop = 0.0567

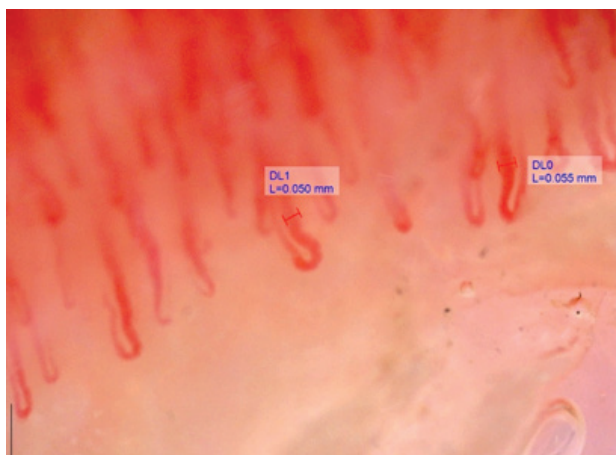


Fig. 2. Capillaroscopic pattern in 28-year-old male patient with UCTD. Distribution and capillary density are preserved. Presence of dilated and two giant capillaries is demonstrated. Measurement of the venous limbs of the giant capillaries is shown

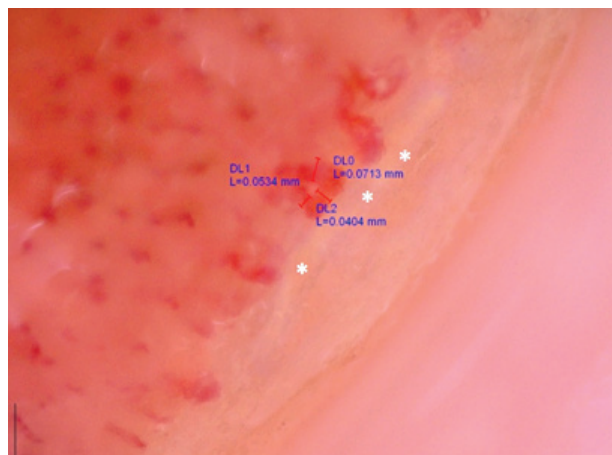


Fig. 3. Capillaroscopic pattern in 51-year-old female patient with UCTD. Distribution and capillary density are preserved. Presence of dilated and three giant capillaries (asterix) is demonstrated. Measurement of the diameters of centrally located giant capillary is shown

DISCUSSION

Capillaroscopic findings in UCTD with RP included presence of „scleroderma-like” capillaroscopic pattern, but also nonspecific findings and normal pattern. The most frequent non-Raynaud symptom in the studied patient population was arthralgia. These data confirm the observation of other author groups, who also report that arthralgia and RP are the most frequent clinical findings in UCTD [4].

The most frequent capillaroscopic finding in the studied patient population was “scleroderma-like” microangiopathy, “early” phase that was observed in 65% of cases. Similar are the results of the study of De Angelis et al. (2005) who have detected “slow” type “scleroderma” pattern (according to staging of Maricq) in 45% of patients with UCTD and RP (18/40). Dilated, giant capillaries and hemorrhages have been found, while devascularization and neo-angiogenesis was not detected. The follow-up was performed for a period of 12.8 ± 22 months. Significant dynamics in the parameters of the “scleroderma” pattern was not observed and only two patients developed well-defined rheumatic disease. The stability of the capillaroscopic changes in UCTD is associated with general characteristics of UCTD that is considered to be rheumatic disease with mild clinical presentation and minimal change during the follow-up [4]. In the current study the diagnosis UCTD also remained unchanged in the majority of the cases and worsening of early microangiopathy was not observed for a period over 3 years that correlates with the mild clinical course in these patients.

Our results differ from those reported by Merone et al. (2017) who have evaluated 42 UCTD patients with RP. Nonspecific capillaroscopic abnormalities were observed in most of the cases i.e., in 98% (40/42). Tortuosity and ramified/bushy capillaries were more frequent findings in UCTD patients. Presence of microhemorrhages and elongated capillaries were found more commonly in cases with evolution of UCTD to systemic lupus erythematosus ($n = 4$) for the period of follow-up (3 years) [36]. Different are also the observations of García-González et al. (2017) who have found normal capillaroscopic pattern in 56% of the studied UCTD patients (55/98). 37% of the cases ($n = 36$) exhibited nonspecific changes and only 7% (7) had „scleroderma” type pattern. The presence of altered capillaroscopic findings at baseline was more frequent in cases who have developed a definite connective tissue disease during the follow-up (64%) as compared with the stable UCTD (47%) and the patients who achieved remission (22%). RP was present in 89 patients (91%), 53 (54%) had musculoskeletal manifestation, 41 (42%) – cutaneous involvement, 27 (28%) – sicca syndrome, etc. The period of follow-up was 11 ± 3 years. 62% of the patients remained in the scope of the diagnosis UCTD, 24% achieved remission and 14% ($n = 14$) developed well-defined rheumatic disease i.e., 9 – systemic lupus erythematosus, 2 – prescleroderma, 1 – mixed connective tissue disease, 1 – SSc with diffuse cutaneous involvement and 1 – scleroderma-Sjögren overlap syndrome) [37]. The diverse results received by different au-

thors' groups underlines the necessity for further studies in larger patient populations.

CONCLUSION

The early microangiopathy in patients with UCTD and RP in the current study was observed in 65% of the cases. Considering non-specific clinical symptoms of UCTD and its mild, sometimes sub-clinical course, detection of capillaroscopic features of microangiopathy provides early diagnosis in this clinical entity. Thus, early referral of RP patients to specialized centers in rheumatology and mandatory capillaroscopic examination would give the opportunity for early detection, early therapeutic intervention that might prevent or retard disease progression.

Библиография / References

1. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(5):615–20.
2. Antunes M, Scirè CA, Talarico R et al. Undifferentiated connective tissue disease: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:1–4.
3. Rubio J, Kyttaris VC. Undifferentiated Connective Tissue Disease: Comprehensive Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(5):98–106.
4. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico P, Blasetti P. Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Rheumatol*. 2005;24(2):145–51.
5. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55.
6. Maricq HR, LE. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973;16(5):619–28.
7. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):183–9.
8. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM LE. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):195–205.
9. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C AS. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–60.
10. Bergman R, Sharony L, Schapira D et al. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol*. 2003;139(8):1027–30.
11. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*. 1981;24(7):885–91.
12. Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, Gutierrez M. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):432–44.
13. Nagy Z, Cziráj L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol*. 2004;18(1):62–8.
14. Furtado RNV, Pucinelli MLC, Cristo V V et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*. 2002;11(1):35–41.
15. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn? *Rheumatol Int*. 2013;33(3):689–95.
16. Lambova SN. Scleroderma-like pattern in various rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2020;47(6):942.
17. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res*. 2012;83(3):318–22.
18. Rajaei A, Dehghan P, Amiri A. Nailfold capillaroscopy in 430 patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med*. 2017;8(4):269–75.
19. Van Roon AM, Huisman CC, Van Roon AM et al. Abnormal nailfold capillaroscopy is common in patients with connective tissue disease and associated with abnormal pulmonary function tests. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1109–16.
20. Maricq HR. Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1981;24(9):1159–65.
21. Leroy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. 1980;23(3):3–5.
22. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–47.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1982;25(11):1271–7.
24. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):29–33.
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
26. Bohan A PJ. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344–7.
27. Bohan A PJ. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344–7.
28. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA et al. American College of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87.
29. Schmidt JA, Caspary L, von Bierbrauer A et al. Standardisierung der Nagelfalz-Kapillar-mikroskopie in der Routinediagnostik. *Vasa*. 1997;25:5–10.
30. Terreri MTRA, Andrade LEC, Puccinelli ML et al. Nail fold capillaroscopy: Normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29(1):36–42.
31. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with con-

- nective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(8):507–12.
32. Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL et al. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern.” *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102394.
33. Maricq HR. Widefield capillary microscopy. technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24(9):1159–65.
34. Lambova S, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy of fingers and toes – variations of normal. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13:28–35.
35. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573–6.
36. Merone M, Pizzorni C, Sulli A, Limonta M CM. Nailfold capillaroscopic pictures in a cohort of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) patients and in those that move to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:595.
37. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: Predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):739–45.

Постъпил за печат: 14.04.2023 г.

Submitted: 14.04.2023

✉ Адрес за кореспонденция:
Доц. Севдалина Ламбова, дм
e-mail: drlambova@abv.bg

✉ Correspondence address:
Assoc. Prof. Sevdalina Lambova
e-mail: drlambova@abv.bg

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

СЛУЧАЙ НА БЕЛОДРОБНА ЦИМЕНТОВА ЕМБОЛИЯ И ДОПЪЛНИТЕЛНИ
ФРАКТУРИ СЛЕД ВЕРТЕБРОПЛАСТИКА

Н. Кирилов¹, Ф. Бишоф², М. Ковачев¹, В. Ковачев¹, Е. Симеонов¹, Х. Гигов¹, С. Владева², М. Николов³,
Н. Николов³, Е. Бишоф⁴

¹Катедра "Ортопедия и травматология", Факултет "Медицина", Медицински университет – Плевен

²ИПСМП „Ревматология“ – Стара Загора

³Клиника по ревматология, Факултет "Медицина", Медицински университет – Плевен

⁴Факултет по обществено здраве и здравни грижи, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Остеопорозата е заболяване на скелета с намаляване на костната маса и нарушение на костната микроструктура. Рядка вторична форма е остеопорозата, асоциирана с бременността. Стандартният метод за определяне на костната плътност е двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия (DEXA). При метода на радиочестотната ехографска мултиспектрометрия (REMS) това става чрез ултразвук без радиация. Остеопорозата често води до патологични фрактури на прешлените. При силна болка и имобилизация вертебропластиката е стандартна хирургична процедура. Тя обаче крие множество странични ефекти като изтичане на цимент в околната тъкан, белодробна емболия и допълнителни фрактури. Представяме пациентка на 27 години с компресионни фрактури на прешлени Th8 и Th12 5 месеца след раждането. Измерванията на костна плътност чрез DEXA показват стойности на T-score на шийката на бедрото -2,5 SD (общо) и -3,5 SD (L1-L4) на гръбначния стълб. След това компресионните фрактури на Th8 и Th12 са лекувани с вертебропластика. Следоперативната компютърна томография показва изтичане на цимент и екстравазация, както и двустранна циментова емболия на проксималните клонове на белодробните артерии и прогресиране на загубата на височина на Th5, Th7 и L1. Белодробната циментова емболия е рядко усложнение на вертебропластиката. Изтичането на цимент е по-често усложнение на вертебропластиката, въпреки че при повечето случаи протича безсимптомно. Тези рискове от усложнения провокират обмислянето на алтернативно консервативно лечение, преди да се пристъпи към хирургични интервенции. Само след неуспешно адекватно овладяване на болката трябва да се обмисли кифопластика или вертебропластика поради рисковете от продължително обездвижване на пациента, водещо до допълнителна костна и мускулна загуба. Асоциираната с бременност остеопороза е рядко срещано заболяване. Ултразвуковото определяне на костната плътност чрез REMS не включва облъчване и е подходящо за бременни жени. Вертебропластиката предлага бърза мобилизация и облекчение на болката, но крие рискове от множество усложнения. Остеопорозните фрактури на прешлените обикновено са стабилни и винаги трябва да се има предвид консервативно лечение преди хирургични интервенции.

Ключови думи: остеопороза, асоциирана с бременността, компресионна фрактура, вертебропластика, усложнения, белодробна циментова емболия

Увод

Остеопорозата е системно заболяване на скелета с намаляване на костната маса и произтичащо от това нарушаване на микроструктурата на костта [1]. То става все по-важно при сегашното застаряващо население. Поради тази причина

СЗО включва остеопорозата в списъка на 10-те най-важни заболявания в света.

В допълнение към класическата първична остеопороза, при която има загуба на костна маса поради намаляване на движението и общото намаляване на мускулната маса, съществува и вто-

рична остеопороза. За нея съществуват много различни причини, напр. метаболитни, неопластични или хормонални.

Рядко заболяване е остеопорозата, асоциирана с бременността (ОАБ). С разпространение от 0,4/100 000 жени, това е един от много редките видове вторична остеопороза [2]. Поради рядкостта може да се предположи голям брой неотчетени случаи. В литературата са описани само около 120 случая [4]. Заболяването обикновено се проявява през 3-ти триместър на бременността или през последващия период на кърмене, поради което се нарича още остеопороза, асоциирана с бременността и кърменето [2, 4]. Средната възраст на засегнатите жени е около 27 години [5].

Дефиницията за остеопороза, асоциирана с бременността, се основава на дефиницията на СЗО за остеопороза с намаляване на Т-скора в измерването на DEXA под -2,5 стандартни отклонения със или без фрактура [1]. Трябва обаче да има пряка времева връзка с бременността или кърменето.

Човешката кост е подложена на непрекъснат процес на формиране и резорбция през целия живот. Около 4-10% от общата костна маса се обновява годишно, което се нарича „костно remodelиране“ [2]. От пубертета нататък растежът на костите се влияе от хормонален контрол, генетично предразположение и външни сили. Максималната костна маса („пикова костна маса“) се достига при повечето хора на възраст между 20 и 30 години и зависи от много фактори. Например полът, възрастта на менархе, диетата и консумацията на стимуланти като алкохол и тютюнопушене, физическата активност и генетичното предразположение оказват влияние върху растежа на костите. В допълнение към споменатите фактори, хормоните играят основна роля в развитието на остеопорозата. Поради естествения спад на естрогена след менопаузата при жените, в допълнение към обичайните симптоми като горещи вълни, разстройства на настроението, промени в липидния профил с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, има и спад в костната плътност. Това води до повишен риск от фрактури, особено на тялото на прешлените, бедрената шийка, проксималната раменна кост и дисталния радиус [6].

Физиологично по време на бременност има промяна в костния метаболизъм и в преноса на калций към плода. Общо до 30 g калций се предават от майката на детето през цялата бремен-

ност. Това е необходимо на плода, за да развие своя скелет [7, 8]. Обикновено увеличаването на стероидните хормони като естроген, андроген и прогестерон трябва да противодейства на този отрицателен метаболитен баланс. Освен това при бременните жени е повишена абсорбцията на калций в стомашно-чревния тракт. Майчиният скелет е допълнителен източник на калций, което води до мобилизиране на калций от костите и по този начин до тяхното отслабване [2].

Пролактинът се увеличава по време на кърмене, което води до дефицит на естроген и до физиологично намаляване на костната плътност с 5-10%. Това се отразява и лабораторно с намаляване на маркерите за образуване на кост, като остеокалцин и специфична за костта алкална фосфатаза. Съответно се повишават лабораторните параметри за костна резорбция (N-телопептид/NTX, дезоксипиридинолин/DPD и хидроксипролин) [2].

В началната фаза на намаляване на костната плътност пациентите обикновено нямат симптоми. Симптомите обикновено се появяват през последния триместър на бременността поради нарастващото напрежение на гърба от хиперлордоза или по време на кърмене поради допълнително намаляване на костната маса поради освобождаването на пролактин. Симптомите често започват със силна болка в областта на тораколумбалната област или лумбалната част на гръбначния стълб. Засегнатите жени също описват болка в тазобедрената става или глезена.

Диагнозата, асоциирана с бременността остеопороза, се поставя чрез появата на типични атравматични фрактури на тяло на прешлен или шийка на бедрената кост и намален Т-скор при DEXA измерване. Разбира се, преди това трябва да се изключи вторична причина за остеопороза. Поради погрешно тълкуване на симптомите като естествено претоварване по време на бременност или при износване на детето, диагнозата често се забавя. Освен подробна анамнеза и физикален преглед се предлагат възможности за апаратна и образна диагностика.

Класическата рентгенова снимка на гръбначния стълб се използва предимно за диагностициране на силна болка в гърба. Морфологични промени като намаляване на височината на тялото на прешлена, гръбначни деформации (клиновидни прешлени и рибешки прешлени) и фрактури могат да бъдат диагностицирани с помощта на този образен метод. Поради излагането на радиация, по време на бременност се препоръчва

ЯМР (ядрено-магнитен резонанс) без радиация. С ЯМР може да се постигне добра оценка на възможни фрактури на тялото на прешлен [9].

Стандартният метод за определяне на костната плътност е DEXA измерване (двойна рентгенова абсорбциометрия). Костната плътност може да се определи чрез измерване на затихването на фотоните или рентгеновите лъчи от хидроксипатита на костите. Типичните места за измерване са лумбалния гръбнак и областта на шийката на бедрената кост. В литературата има противоречиви резултати за употребата на DEXA при бременни жени. В допълнение към намаляването на костната плътност [10], има и увеличение на костната плътност [11] или костната плътност остава същата [12]. Средната радиационна експозиция по време на DEXA измерване е 30 μ Gy, което е около 5% от естествената радиация по време на цялата бременност [13].

По-новите методи за измерване не изискват излагане на радиация. При метода на радиочестотната ехографска мултиспектрометрия (REMS) например костната плътност се определя чрез различното поглъщане и отразяване на ултразвукови вълни. Определянето се извършва и в лумбалния гръбначен стълб, и областта на шийката на бедрената кост. Методът REMS вече е доказал, че дава резултати, сравними с DEXA измерването [14].

Понастоящем няма единни препоръки за лечение на остеопорозата, асоциирана с бременността. В литературата се препоръчва медикаментозна терапия с бифосфонати [15], терипаратид [16] или базисна терапия с витамин D и калций [2]. Ако симптомите са тежки поради фрактура, могат да се обмислят допълнителни хирургични процедури като вертебропластика. Те обаче могат да имат странични ефекти като изтичане на цимент в околната тъкан, паравертебрална венозна емболия, интрадисково изтичане, изтичане в гръбначния канал или белодробна емболия [17].

Клиничен случай

Представяме пациентка на 27 години с поява на остри болки в гърба 5 месеца след раждането. По време на раждането е използвана спинална анестезия за облекчаване на болката. Преди раждането пациентката не е имала никакви симптоми и болки в гръбначния стълб. След посещение при невролог е направена рентгенова снимка на гръдни и

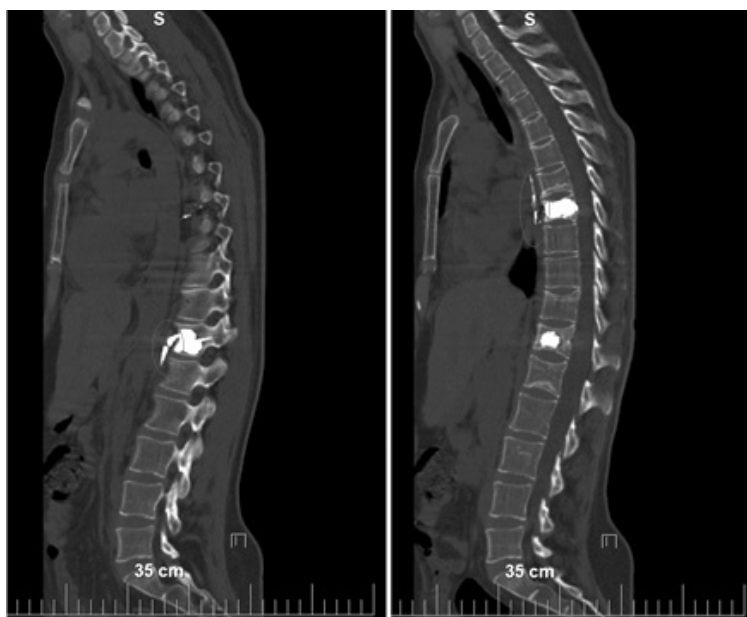
лумбални прешлени, като се установява компресионна фрактура на прешлен Th12. Впоследствие компютърна томография показва компресионни фрактури на прешлените Th8 и Th12 и суспектна загуба на височина на Th5, Th7 и L1 (фиг. 1). Костната плътност се измерва с помощта на DEXA със стойности на Т-скора на шийката на бедрото -2,5 SD (общо) и -3,5 SD (L1-L4) на гръбначния стълб. След това компресионните фрактури на Th8 и Th12 са лекувани с вертебропластика. Следоперативна компютърна томография показва изтичане на цимент и екстравазация, както и двустранна циментова емболия на проксималните клонове на белодробните артерии и прогресиране на загубата на височина на Th5, Th7 и L1 (фиг. 1 и фиг. 3). Пациентката отрича епизоди на задух, болка в гърдите, кашлица или хемоптиза след изписването ѝ от болницата. Няма анамнеза за операция или травма на гръдния кош.

Обсъждане

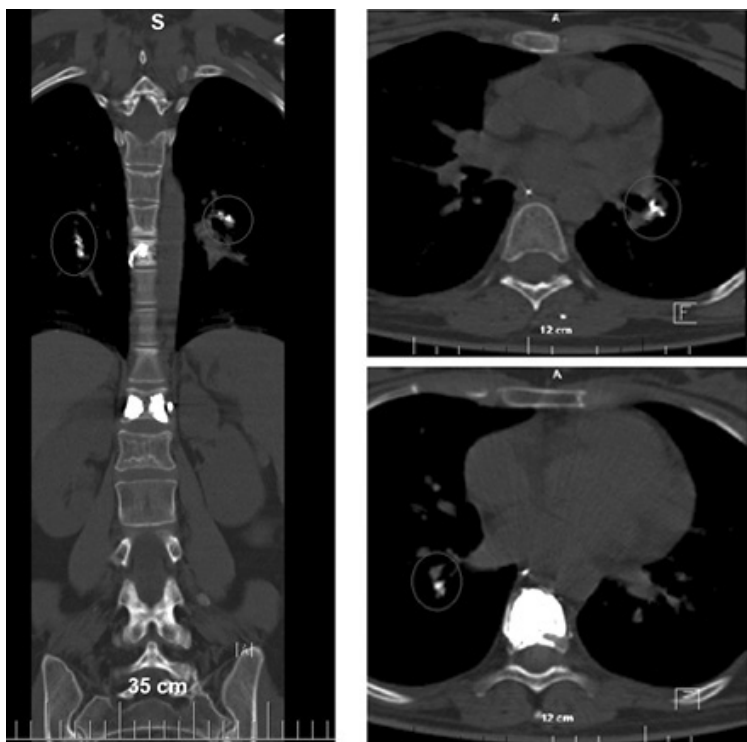
Белодробната циментова емболия е рядко усложнение на вертебропластиката [17, 18]. Друг метод за инжектиране на костен цимент в тялото на прешлена, кифопластиката, крие по-малък риск от този вид усложнения [19]. Механизмът обикновено включва екстравазация на цимент във венозната система на прешлените и миграция



Фиг. 1. Компютърна томография на гръдния и лумбалния отдел на гръбначния стълб, показваща компресионни фрактури на Th8 и Th12 (вляво) и след лечение с вертебропластика (вдясно)



Фиг. 2. Компютърна томография на гръдния и лумбалния отдел на гръбначния стълб, показваща изтичане и екстравазация на костния цимент



Фиг. 3. Компютърна томография, показваща двустранна белодробна циментова емболия

към белите дробове (фиг. 2). Броят на пациентите без симптоми е значително по-висок от тези, които изпитват болка в гърдите и диспнея [20]. Състоянието рядко води до тежък синдром на остър респираторен дистрес.

Изтичането на цимент е по-често усложнение на вертебропластиката, въпреки че през

повечето време протича безсимптомно [21]. Циментът може да изтече в пространството на междупрешленния диск, междупрешленния отвор или гръбначния канал, причинявайки компресия на нервните корени или гръбначния мозък [17, 22]. Проявата на тези симптоми обикновено е веднага след операцията, въпреки че са докладвани и случаи на забавено начало [23]. Лечението може да варира от хирургична декомпресия до консервативно лечение в зависимост от тежестта на симптомите.

Рискът от усложнения като изтичане на цимент и белодробна циментова емболия подчертава значението на алтернативното консервативно лечение, преди да се пристъпи към хирургични интервенции [24]. Аналгетиците, покой и гръбначните ортези са лечението от първа линия, последвано от много важно овладяване на основното заболяване – остеопорозата. Тренирането и укрепването на мускулите на гърба е решаващ компонент за облекчаване на бъдеща хронична болка в гърба. Освен това инжектирането на костен цимент в счупения прешлен създава риск от допълнителни фрактури на съседните прешлени. Само след неуспешно постигане на адекватно овладяване на болката, трябва да се обмисли кифопластика или вертебропластика поради рисковете от продължително обездвижване на пациента, водещо до допълнителна костна и мускулна загуба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопорозата, асоциирана с бременност, е рядко срещано заболяване. Поради факта че ултразвуковото определяне на костната плътност не включва облъчване, ние препоръчваме метода REMS за бременни жени.

За лечение препоръчваме интердисциплинарно вземане на решения. Вертебропластиката обикновено се използва при лечението на фрактури на гръбначния стълб и предлага задоволително облекчаване на болката и бърза мобилизация на пациента. Въпреки това тези интервенции крият риск от множество усложнения. Остеопорозните фрактури на прешлените обикновено са стабилни и винаги трябва да се има предвид консервативно лечение преди хирургични интервенции.

CLINICAL CASE OF PULMONARY CEMENT EMBOLISM AND ADJACENT FRACTURES AS A COMPLICATION AFTER VERTEBROPLASTY

N. Kirilov¹, F. Bischoff², M. Kovachev¹, V. Kovachev¹, E. Simeonov¹, H. Gigov¹, S. Vladeva², M. Nikolov¹,
N. Nikolov¹, E. Bischoff⁴

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

²IPSMP Rheumatology – Stara Zagora

³Rheumatology Clinic, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

⁴Faculty of Public Health and Healthcare, University „Prof. Dr Asen Zlatarov“ – Burgas

Abstract. Osteoporosis is a skeleton disease with reduction in bone mass and disruption of the bone microstructure. A rare secondary form is pregnancy-associated osteoporosis. The standard method for determining bone density is DEXA measurement (dual X-ray absorptiometry). With the radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) method this is done using ultrasound without radiation exposure. Osteoporosis often leads to pathological fractures of the vertebrae. In case of severe pain and immobilization vertebroplasty is considered standard procedure. However, it can have side effects such as cement leakage into surrounding tissue, pulmonary embolism and adjacent fractures. We present a 27-year-old female patient with compression fractures of the Th8 and Th12 5 months after labor. DEXA measurements showed values of the T-score at hip neck -2.5 SD (total) and -3.5 SD (L1-L4) at spine. The fractures of the Th8 and Th12 were then treated with vertebroplasty. A post-operative CT showed cement leakage and extravasation, as well as bilateral cement embolism of the proximal branches of the pulmonary arteries and progression of the height loss of Th5, Th7 and L1. Pulmonary cement embolism is a rare complication of vertebroplasty. Cement leakage is more frequent complication, although most of the time asymptomatic. These risks of complications make the alternative conservative treatment worth considering before proceeding to surgical interventions. Only after failure to achieve adequate pain management kyphoplasty or vertebroplasty should be considered, due to the risks of prolonged immobilization of the patient leading to further bone and muscle loss. Pregnancy associated osteoporosis is very rare. The radiation free REMS method is suitable for pregnant women. Vertebroplasty offers pain relief and rapid mobilization of the patient. However, it poses a risk of numerous complications. The osteoporotic fractures of the vertebrae are usually stable and a conservative treatment prior to surgical interventions should always be considered.

Key words: pregnancy associated osteoporosis, compression fracture, vertebroplasty, complications, cement pulmonary embolism

INTRODUCTION

Osteoporosis is a systemic disease of the skeleton with a reduction in bone mass and the resulting disruption of the microstructure of the bone [1]. It is becoming increasingly important in the current aging population. For this reason, the WHO included osteoporosis in the list of the 10 most important diseases worldwide.

In addition to the classic primary osteoporosis, in which there is a loss of bone mass due to the reduction in movement and the general reduction in muscle mass, there is secondary osteoporosis. Secondary osteoporosis can have many different causes, e.g. metabolic, neoplastic or hormonal.

A rare disease is pregnancy-associated osteoporosis (PAO). With a prevalence of 0.4/100,000 women, it is one of the very rare type of secondary

osteoporosis [2]. Due to the rarity, a high number of unreported cases can be assumed. Only about 120 cases have been reported in the literature [4]. The disease usually occurs in the 3rd trimester of pregnancy or during the subsequent lactation period, which is why it is also referred to as pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) [2, 4]. The average age of the affected women is around 27 years [5].

The definition of pregnancy-associated osteoporosis is based on the WHO definition of osteoporosis with a reduction of the T-score in the DEXA measurement under -2.5 standard deviations with or without a fracture [1]. However, there must be a direct temporal connection to pregnancy or breastfeeding.

The human bone is subjected to a continuous process of formation and resorption throughout life. About 4-10% of the total bone mass is renewed an-

nually, which is called “bone remodeling” [2]. From puberty onwards, bone growth is influenced by hormonal control, genetic predisposition and external forces. The maximum bone mass (“peak bone mass”) is reached in most people between the ages of 20 and 30 and depends on many factors. For example, gender, age at menarche, diet and consumption of stimulants such as alcohol and smoking, physical activity and genetic predisposition have influence on bone growth. In addition to the mentioned factors, hormones play a major role in the development of osteoporosis. Due to the natural drop in estrogen after menopause in women, in addition to the usual symptoms such as hot flashes, mood disorders, lipid profile changes with an increased risk of cardiovascular events, there is also a decrease in bone density. This leads to an increased risk of fractures, especially on the vertebral body, femoral neck, proximal humerus or distal radius [6].

Physiologically, during pregnancy there is a change in bone metabolism and a transfer of calcium to the fetus. In total, up to 30 g of calcium is transferred from mother to child throughout pregnancy. This is necessary for the fetus to develop the fetal skeleton [7,8]. Normally, an increase in steroid hormones such as estrogen, androgen and progesterone should counteract this negative metabolic balance. Furthermore, pregnant women experience increased absorption of calcium in the gastrointestinal tract. The maternal skeleton is available as a further source of calcium, which leads to a mobilization of calcium from the bones and thus to their weakening [2].

Prolactin increases during breastfeeding, which leads to estrogen deficiency. This physiologically reduces bone density by 5-10%. This is also reflected in laboratory chemistry with a reduction in bone formation markers such as osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase. Accordingly, the laboratory parameters for bone resorption (N-telopeptide/NTX, deoxypyridinoline/DPD and hydroxyproline) are increased [2].

In the initial phase of bone density reduction, the patients usually have no symptoms. Symptoms usually occur in the last trimester of pregnancy due to the increasing strain on the back from hyperlordosis or during breastfeeding due to a further reduction in bone mass due to the release of prolactin. The symptoms often begin with severe pain in the thoracolumbar area or the lumbar spine. The affected women also describe pain in the hip joint or ankle.

The diagnosis of pregnancy-associated osteoporosis is made by the occurrence of typical atraumatic

vertebral body or femoral neck fractures and a reduced T-score in the DEXA measurement. Of course, a secondary cause of osteoporosis must be ruled out before. Due to a misinterpretation of the symptoms as a natural overload during pregnancy or when carrying the child, the diagnosis is often delayed. In addition to a detailed anamnesis and physical examination, diagnostic equipment options are available.

Classic X-rays of the spine are primarily used to diagnose severe back pain. Morphological changes such as collapses in the end plates, vertebral deformations (wedge vertebrae and fish vertebrae) and fractures can be diagnosed using this imaging method. Due to the radiation exposure, radiation-free MRI (magnetic resonance imaging) is recommended during pregnancy. With the MRI, a good assessment of possible fractures of a vertebral body can be achieved [9].

The standard method for determining bone density is DEXA measurement (dual X-ray absorptiometry). Bone density can be determined by measuring the attenuation of photons or X-rays by the hydroxyapatite of the bones. The typical measurement locations are the lumbar spine and the femoral neck region. There are inconsistent results in the literature for the use of DEXA in pregnant women. In addition to a reduction in bone density [10], there was also an increase in bone density [11] or bone density remained the same [12]. The average radiation exposure during a DEXA measurement is 30µGy, which accounts for about 5% of the natural radiation during the entire pregnancy [13].

Newer measuring methods do not require exposure to radiation. With the radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) method, for example, the bone density is determined by means of the different absorption and reflection of ultrasonic waves. The bone density is measured at the lumbar spine and the femoral neck region. The REMS method has already proven that it gives comparable results to the DEXA measurement [14].

There are currently no uniform recommendations for the treatment of pregnancy-associated osteoporosis. In the literature, drug therapy with bisphosphonates [15], teriparatide [16] or basic therapy with vitamin D and calcium is recommended [2]. If the symptoms are severe due to a comminuted fracture, additional surgical procedures such as vertebroplasty can be considered. However, these can have side effects such as cement leakage into surrounding tissue, paravertebral vein embolism, intradiscal leakage, leakage into the spinal canal, or pulmonary embolism [17].

CLINICAL CASE DESCRIPTION

We present a 27-year-old female patient with an acute onset of back pain 5 months after giving birth. During labor a spinal anesthesia was used for pain relief. Prior to delivery the patient did not have any symptoms or spinal pain. After visiting a neurologist an x-ray of the thoracic and lumbar spine was performed revealing compression fracture of the Th12 vertebra. Subsequently a computed tomography showed compression fractures of the Th8 and Th12 vertebrae and a suspect height loss of the Th5, Th7 and L1 (Fig. 1). The bone density was measured

using DEXA with values of the T-score at hip neck -2.5 SD (total) and -3.5 SD (L1-L4) at spine. The compression fractures of the Th8 and Th12 were then treated with vertebroplasty. A post-operative CT showed cement leakage and extravasation, as well as bilateral cement embolism of the proximal branches of the pulmonary arteries and progression of the height loss of Th5, Th7 and L1 (Fig. 1 and Fig. 3). The patient denied having episodes of breathlessness, chest pain, cough, fever or hemoptysis after her discharge from hospital. There was no history of any chest surgery or trauma.



Fig. 1. Computed tomography of the thoracic and lumbar spine showing compression fractures of Th8 and Th12 (left) and after treatment with vertebroplasty (right)

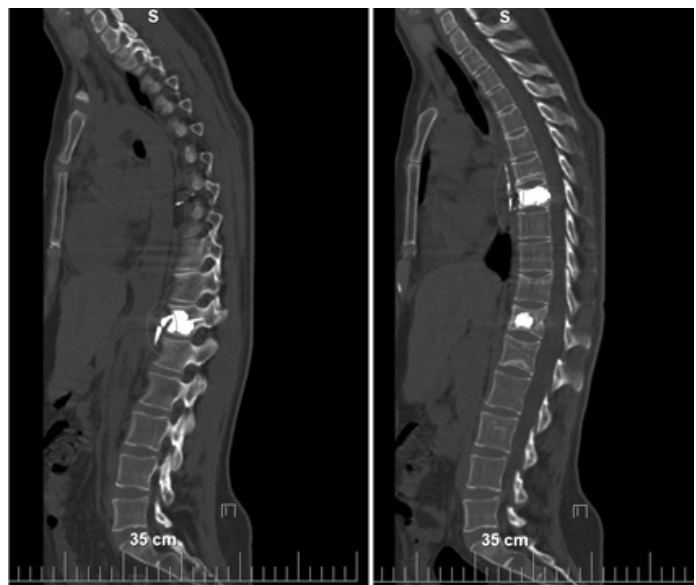


Fig. 2. Computed tomography of the thoracic and lumbar spine showing leakage and extravasation of the bone cement



Fig. 3. Computed tomography showing bilateral pulmonary cement embolism

DISCUSSION

Pulmonary cement embolism is a rare complication of vertebroplasty [17, 18]. Another method for injection of bone cement into the vertebral body the kyphoplasty poses lesser risk for this kind of complication [19]. The mechanism usually includes an extravasation of cement in the venous system of the vertebra and migration to the lungs (Fig. 2). The number of patients without symptoms is significantly higher than those who experience chest pain and dyspnea [20]. The condition rarely leads to the severe acute respiratory distress syndrome.

Cement leakage is a more frequent complication of vertebroplasty, although most of the time asymptomatic [21]. Cement can leak in the intervertebral disk space, intervertebral foramen or spinal canal, causing nerve root or spinal cord compression [17, 22]. The manifestation of these symptoms is usually immediately after surgery, although cases of delayed onset have also been reported [23]. The treatment may vary from surgical decompression to conservative management depending on the severity of the symptoms.

The risk of complications such as cement leakage and pulmonary cement embolism makes the alternative conservative treatment worth considering before proceeding to the surgical interventions. [24] Analgesics, rest and spinal orthoses are the first-line treatment followed by the very important management of the primary disease the osteoporosis. The back muscles training and strengthening is a crucial component for subsiding future chronic back pain. Furthermore, injecting bone cement in the fractured vertebra poses a risk for additional fractures of the adjacent vertebrae. Only after failure to achieve adequate pain management kyphoplasty or vertebroplasty should be considered, due to the risks of prolonged immobilization of the patient leading to further bone and muscle loss.

CONCLUSION

Pregnancy associated osteoporosis is very rare. Due to the fact that an ultrasound-based determination of bone density does not involve any radiation exposure, we recommend the REMS method, for example, for pregnant women.

For treatment we recommend an interdisciplinary decision making. Vertebroplasty is commonly used in the management of spine fractures and offers a satisfying pain relief and rapid mobilization of the patient. Despite that, these interventions pose

a risk of numerous complications. The osteoporotic fractures of the vertebrae are usually stable and a conservative treatment prior to surgical interventions should always be considered.

Библиография / References

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis int*, 1997;7, 390-406.
2. Hellmeyer LHPZV, Hadji P, Ziller V et al. Osteoporose in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2004;64(01), 38-45.
3. Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C et al. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2017;76(3), 274-278.
4. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin endocrin*, 1993;39(4), 487-490.
5. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM: An Int J Med*, 1995;88(12), 865-878.
6. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 (Suppl 2), S3-S7. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1702-6>
7. Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1994;73(5), 393-398.
8. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ et al. Changes in calcitropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrin*, 1994;131(4), 369-374.
9. Wehrli FW, Hilaire L, Fernández-Seara M et al. Quantitative magnetic resonance imaging in the calcaneus and femur of women with varying degrees of osteopenia and vertebral deformity status. *Journal of bone and mineral research*, 2002;17(12), 2265-2273.
10. Lamke B, Brundin J, Moberg P. Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1977;56(3), 217-219.
11. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporosis int*, 1996;6, 345-354.
12. Sowers M, Crutchfield MARY, Jannausch MARY et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 1991;77(6), 841-845.
13. Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1996;65(2), 171-174.
14. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2019;30(2), 391-402. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4686-3>
15. O'sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporosis int*, 2006;17, 1008-1012.
16. Choe EY, Song JE, Park KH et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2012;30, 596-601.

17. Saracen A, Kotwica Z. Complications of percutaneous vertebroplasty: an analysis of 1100 procedures performed in 616 patients. *Med*, 2016;95(24).
18. Waler A, Sanchez K, Parikh A, Okorie O. A Case of Pulmonary Cement Embolism Managed through Symptomatic Treatment. *Case Reports in Critical Care*, 2020, Article ID 2425973, 4 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2425973>
19. Ateş A, Gemalmaz HC, Deveci MA et al. Comparison of effectiveness of kyphoplasty and vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebra fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(6):619-622. doi: 10.1016/j.aott.2016.10.002.
20. Luetmer MT, Bartholmai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:654-7.
21. Schmidt R, Cakir B, Mattes T, et al. Cement leakage during vertebroplasty: an underestimated problem? *Eur Spine J* 2005; 14: 466-473.
22. Teng MMH, Cheng H, Ho DMT, et al. Intraspinal leakage of bone cement after vertebroplasty: a report of 3 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 224-229.
23. Jing Z, Li L, Song J. Delayed neurological deficits caused by cement extravasation following vertebroplasty: a case report. *J Int Med Res*. 2021;49(6). doi:10.1177/03000605211019664
24. Park YS, Kim HS. Prevention and treatment of multiple osteoporotic compression fracture. *Asian Spine J*. 2014;8(3):382-90. doi: 10.4184/asj.2014.8.3.382.

Постъпил за печат: 20.11.2023 г.

Submitted: 20.11.2023

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Никола Кирилов Кирилов, дм
бул. "Руса" 89
5800 Плевен
тел: 0882620866
e-mail: kirilov_9@abv.bg
ORCID: 0000-0001-7668-2448

✉ *Correspondence address:*

Nikola Kirilov Kirilov, MD
89 Ruse Blvd.
5800 Pleven
tel.: 0882620866
e-mail: kirilov_9@abv.bg
ORCID: 0000-0001-7668-2448

IgG4-СВЪРЗАНА БОЛЕСТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Бояджиева¹, Ж. Дончева-Дилова², Р. Стоилов¹, В. Миланов², С. Ламбова^{3,4}, Н. Стоилов¹

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални болести, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ “Свети Мина” – Пловдив

Резюме. Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно заболяване, засягащо един или няколко органа. Патоморфологично се откриват плътен инфилтрат от лимфоцити и IgG4 плазмоцити и последваща фиброза. Въпреки множеството хипотези за генетична предиспозиция, молекулярна мимикрия и автоимунен характер на заболяването, етиологията все още остава неясна. Счита се, че както вроденият, така и придобитият имунитет има ключова роля в патогенезата на заболяването. Обсъжда се и участието на професионални рискови фактори. Възможното ангажиране на множество органи и системи (най-често слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, белите дробове, аортата, панкреаса, хепатобилиарния канал, лимфните възли, както и ретроперитонеална фиброза) е причина за мултидисциплинарния подход при тази болест. При белодробно ангажиране клиничните прояви са неспецифични (кашлица, задух, болка в гърдите или гърба, хемоптиза, субфебрилитет, отслабване на тегло) или пациентите са асимптоматични и белодробните промени са случайна находка при образно изследване. До 60% от случаите на автоимунен панкреатит представляват панкреатична проява на IgG4-свързано заболяване, като по-голямата част от пациентите са възрастни мъже. Най-честата диференциална диагноза е малигнен процес поради туморовидните изменения на засегнатия орган. Лечението с кортикостероиди, имуносупресори и симптоматични средства в повечето случаи е с добър ефект, макар че се наблюдават и рецидиви на заболяването. Представяме клиничен случай на 72-годишен пациент, чиито първи оплаквания са неспецифични, поради което е проведена компютърна томография на гръден кош с визуализиране на четири солидни нодула в десния бял дроб. След проведена антибиотична терапия, без ефект и влошаване на състоянието, на пациента са проведени видеоасистирана торакоскопия, биопсия, хистология и имунохистохимия. Уточнена е диагнозата IgG4-СБ с ангажиране на плеврата и белия дроб. От лабораторните изследвания се констатира и анемичен синдром, повишени стойности на амилаза, липаза, острофазови показатели. Чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография е диагностициран автоимунен панкреатит в хода на IgG4-СБ. Поставен е пластмасов стент на дуктус холедохус. Започнато е лечение с преднизолон 40 мг дневно с последваща редукция на дозата. Контролната компютърна томография на бял дроб след 9 месеца демонстрира редукция на описаните промени в белите дробове, но с персистираща лимфаденопатия и фиброзни промени. Към терапията с преднизолон е добавен азатиоприн 100 мг дневно. На фона на комбинираното лечение се установи подобрене на клиничното състояние и на лабораторните показатели.

Ключови думи: имунोगлобулин G4-свързана болест, клиничен случай

ВЪВЕДЕНИЕ

Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно заболяване, представляващо се с туморовидни изменения на един или няколко органа, причинено от тъканна инфилтрация на IgG4 плазматични клетки, серумно ниво на IgG4 над 1,35 g/l и последваща фиброза [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Патоморфологично се открива плътен инфилтрат от лимфоцити и IgG4 плазмоцити,

фиброза и облитериращ флебит [1, 3, 6]. Етиологията остава неясна, въпреки че се свързва с генетичен произход, бактериална инфекция, молекулярна мимикрия и автоимунни нарушения [5]. Идентифицирани са някои фактори на генетична чувствителност (хаплотипове на човешки левкоцитен антиген (HLA), както и не-HLA гени) [3, 6]. Въпреки че както вроденият, така и придобитият имунитет са ключови в патогенезата на заболяването, до голяма степен механизми-

те при IgG4-СБ остават неясни. Пациентите с IgG4-СБ показват преобладаваща инфилтрация на M2 макрофаги (алтернативно активирани) в множество тъкани, в т.ч. панкреас, плевра, паротидни, слъзни и слюнчени жлези. Тези макрофаги активират T2 хелперните лимфоцити (Th2) и последващата фиброза чрез производството на профибротични цитокини (IL-10, IL-33) и хемокини (сх-хемокин лиганд 18, CCL18). Масните клетки, които показват силно цитоплазмено оцветяване за IgE, са повишени при пациенти с IgG4-СБ. Тези клетки имат ключова роля както при хроничното възпаление, така и при много автоимунни заболявания. Активират се от различни биологични вещества и секретират медиатори, включително Th2 и регулаторни цитокини, което също допринася за фиброзата. Активираните базофили (които при нормални обстоятелства са по-малко от 1% в периферната кръв) могат също да доведат до диференциация на възпалителни моноцити в M2 макрофаги, да повлияят на Th2 имунната среда (произвеждат 10 пъти по-високи нива на Th2 цитокини като IL-4 и IL-13) и на производството на IgG4 клетки [4, 8, 9]. Въпреки че ролята на комплемента е противоречива в патогенезата на IgG4-СБ, съобщава се, че C3 и C4 фракциите на комплемента са намалени (хипокомплементемия) при 36% от пациентите с IgG4-свързан автоимунен панкреатит [4]. В засегнатите тъкани или органи на пациенти с IgG4-СБ Th2 секретираните цитокини като IL-4, IL-5, IL-13 и T-регулаторните цитокини като IL-10 и TGF- β се повишават значително. В сравнение със здрави контроли, в периферната кръв на пациенти с IgG4-СБ В-клетките на паметта са повишени, докато регулаторните В-клетки са намалени; експресията на CD80 и CD86 върху периферните CD19+ В-клетки е повишена [4]. Тези В-клетки достигат възпалените тъкани, диференцират се и пролиферират в IgG4 клетки [8]. Към настоящия момент серумният IgG4 е най-важният биомаркер за диагностика и проследяване на отговора към лечението. В нормалната кръв IgG4 е само 1-7% от IgG, но при пациенти с IgG4-СБ нивото му значително се повишава. Чрез свързване с циркулиращите алергени, IgG4 инхибира свързването на IgE с тях, като по този начин намалява активирането на масните клетки и инхибира имунните отговори, свързани с Th2 клетките. Въпреки това ролята на всички тези клетки в патогенезата на болестта трябва да бъде допълнително проучена [4]. Холандско

проучване съобщава за професионални рискови фактори (експозиция на разтворители, масла, пигментни бои, промишлен и метален прах), свързани с IgG4-СБ [10].

Възможното ангажиране на множество органи и системи е причина за мултидисциплинарния подход при тази болест. Сред най-честите патологични находки са отклоненията във функцията на слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, белите дробове, аортата, панкреаса, хепатобилиарния канал, лимфните възли, както и ретроперитонеалната фиброза [1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12].

В началото клиничните прояви при белодробно ангажиране са неспецифични и включват най-често кашлица, задух, болка в гърдите или гърба, хемоптиза, субфебрилитет, отслабване на телло [2, 3, 8, 12, 13, 14]. Възможно е пациентите да са асимптоматични и при образно изследване на гръдния кош като случайна находка да се установят белодробните промени (нодули, лимфаденопатия, задебеляване на септите и фиброза) [2, 3, 12, 14].

До 60% от случаите на автоимунен панкреатит представляват панкреатична проява на IgG4-свързано склерозиращо заболяване. По-голямата част от пациентите са възрастни (60-65 г.) мъже (70-80%) [3, 15]. Повече от половината диагностицирани с автоимунен панкреатит имат белодробни лезии [14], като хиларната лимфаденопатия е най-честата извънпанкреатична лезия (80,4%) [16]. В диференциалнодиагностично отношение най-честата диагноза е малигнен процес [2, 5, 6, 8, 11, 13].

Лечението е основно с кортикостероиди, имunosупресори и симптоматични средства [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18]. Възможни са рецидиви на заболяването [2, 5, 6, 7, 12], налагащи своевременно медикаментозно лечение и/или хирургична интервенция [2, 6].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 72-годишен пациент от бяла раса, чиито първи оплаквания са регистрирани през октомври 2022 г. Болният съобщава за обща отпадналост, лесна уморяемост, полиартралгии, полимиалгии, поради което е проведена компютърна томография (КТ) на гръден кош със заключение за наличие на четири солидни нодула в десен бял дроб (фиг. 1). Проведена е антибиотична терапия и е препоръчвано проследяване на находката.

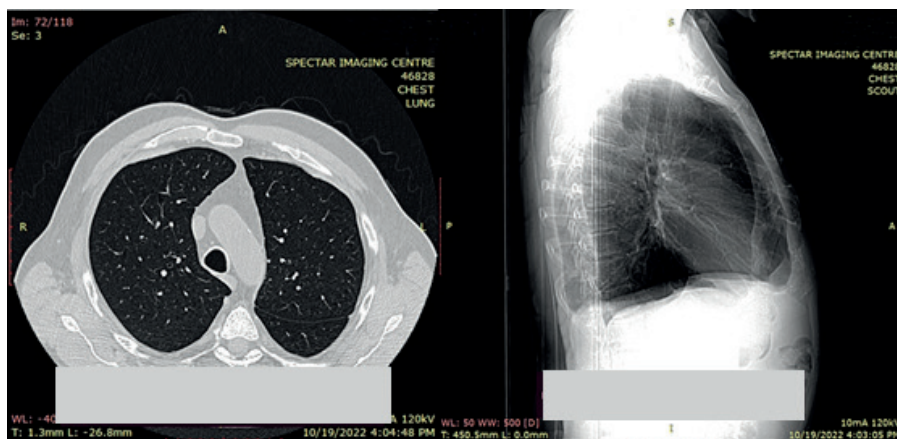
Три месеца по-късно, по повод силна болка в дясната ингвинална гънка, кръста и предната повърхност на дясното бедро, е направен магнитен резонанс на лумбални прешлени и тазобедрена става, който показва дегенеративни промени на множество нива, релативна стеноза на спиналния канал на ниво L3-L4 и коренчева компресия повече вдясно.

През март 2023 г. е проведена контролна КТ на гръден кош и корем (фиг. 2), от които се визуализират медиастинална хилусна лимфаденопатия, малък плеврален излив вдясно, задебелени костални и висцерални плеври двустранно и задебелени интерстициални септи в 3-ти сегмент вдясно и в 1-ви и 6-и сегмент двустранно. Откриват се нови овални нодули в белия дроб (фиг. 2). В опашката на панкреаса се вижда овална хиподензна лезия и едем в околната мастна тъкан. В десния надбъбрек се установява аденом.

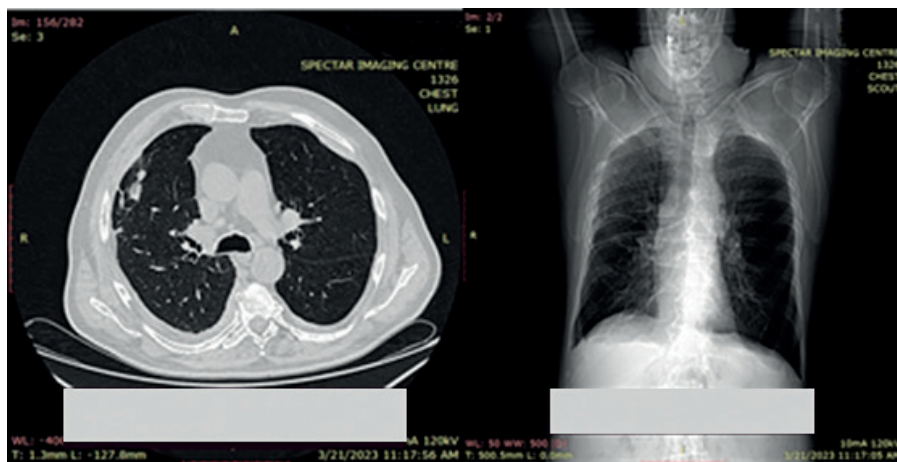
След проведена видеоасистирана торакоскопия (VATS), биопсия, хистология и имунохистохимия е поставена диагноза IgG4-СБ – ангажираща плеврата и белия дроб. Отхвърлени са диагнозите мезотелиом, лимфопролиферативно заболяване и туберкулоза (отрицателен

тест, базиран на отделяне на интерферон-гама – в случая QuantiFERON TB Gold). Поради влошаване в състоянието и изразена болкова симптоматика в областта на епигастриума, ирадираща към лявото и дясното подреброе, назад към кръста, и установени повишени стойности на амилаза, липаза, острофазови показатели е проведена ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ). Диагностициран е автоимунен панкреатит в контекста на IgG4-СБ. Поставена е пластмасова протеза на дуктус холедохус. Започнато е лечение с преднизолон 40 мг дневно с последваща редукция на дозата. При болния се констатира отслабване на тегло – около 10 кг за половин година. От лабораторните изследвания се установява и анемичен синдром (табл. 1 и табл. 2).

След 9 месеца е проведена контролна КТ на гръдния кош, от която се установява редукция на описаните промени спрямо предходното изследване с обратно развитие на плевралните изливи и белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размери лимфни възли. Въпреки това персистират медиастинална



Фиг. 1. Изходна компютърна томография. Визуализират се четири солидни нодула в десен бял дроб с размер между 5 и 10 мм



Фиг. 2. Контролна компютърна томография след 5 месеца. Вдясно се забелязва малък плеврален излив, лимфаденопатия двустранно, задебеляване на плеврата двустранно, нови овални нодули двустранно. Първоначалното заключение е, че описаните промени вероятно се дължат на дисеминиран малигнен процес, ангажиращ плеврата, белия дроб и опашката на панкреаса

Таблица 1. Лабораторни изследвания от 11 юли 2023 г.

Наименование	Резултат	М. ед.	Долна гр.	Горна гр.
WBC	10.10	$\times 10^9/L$	3.50	10.50
RBC	4.70	$\times 10^{12}/L$	3.70	5.90
HGB	117	g/L	120.00	180.00
HTC	0.365	L/L	0.36	0.53
MCV	77.6	fL	80.00	96.00
MCH	24.9	pg	27.00	33.00
MCHC	321	g/L	300.00	360.00
PLT	200	$\times 10^9/L$	130.00	360.00
LYM%	18.1	%	20.00	48.00
MONO%	5.8	%	1.00	11.00
EO%	0.4	%	0	6.50
BASO%	0.1	%	0	2.00
NEUT%	75.1	%	40.00	70.00
LYM#	1.84	$\times 10^9/L$	1.00	4.00
MONO#	0.58	$\times 10^9/L$	0	0.80
EO#	0.04	$\times 10^9/L$	0	0.50
BASO#	0.01	$\times 10^9/L$	0	0.14
NEUT#	7.62	$\times 10^9/L$	2.00	7.00
RDW	17.30			
MPV	10.8	fL	6.10	12.50
Gluc Глюкоза	7.87	mmol/L	3.50	6.70
Amylase	149.93	U/L	0	90.00
Lipase	147.13	U/L	0	67.00
CRP C- реактивен протеин	7.80			< 6
pH на урина	5.5			
Специфично тегло (Specific Gravity)	1.014			
Белтък в урина (Protein)	Отрицателен (-)			
Глюкоза в урина (Glucose)	Отрицателен (-)			
Кетотела в урина (Ketones)	Граничен (+/-)			
Уробилиноген (Urobilinogen)	Неувеличен			
Билирубин в урина (Bilirubin)	Отрицателен (-)			
Кръв в урина (Blood)	Отрицателен (-)			
Нитрити в урина (Nitrites)	Отрицателен (-)			
Левкоцити в урина (Leucocytes)	Положителен (+)			
Еритроцити	0			
Левкоцити	3.3			До 3
Епителни клетки	0			
Цилиндри	0			
Кристали	0			
Бактерии	0			

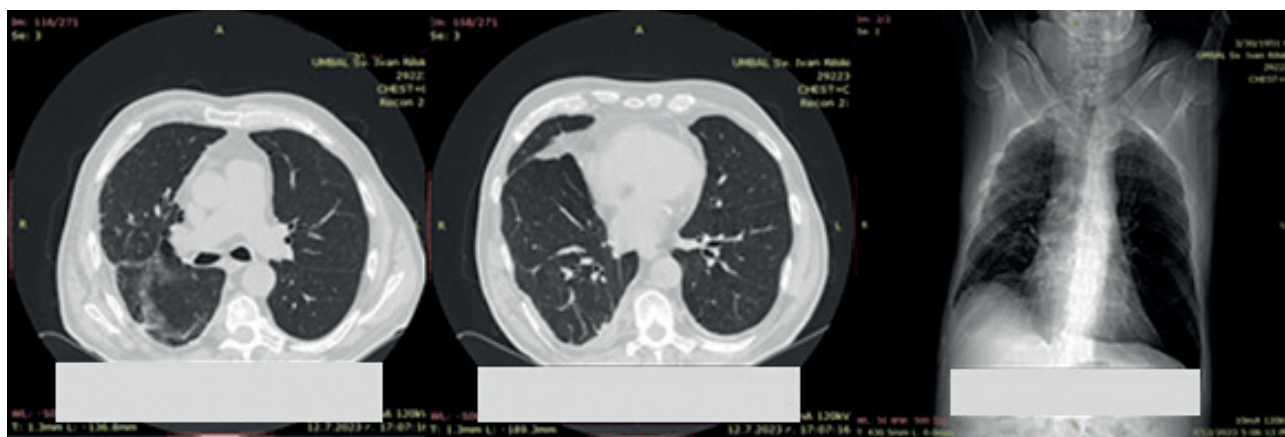
Таблица 2. Имунологични изследвания от 12 юли 2023 г.

Наименование	Резултат
Ревматоиден фактор (RF)	< 30
Anti-nRNP/Sm	1
Anti-Sm	0
Anti-ssA	1
Anti-Ro-52	0
Anti-ssB	0
Anti-Scl-70	1
Anti-PM - Scl	1
Anti-Jo-1	2
Anti-Cent.-B	2
Anti-PCNA	1
Anti-dsDNA	0
Anti-Nucleosomes	0
Anti-Histoni	0
Anti-Rib-P	0
Anti-M 2	2
Anti-DFS70	0
AMA-M2	0
Анти-PR3	2.40
Анти-MPO	0.70
АНА - скрининг ИИФ (HEp-2 клетки)	(-) отр.

и хилусна лимфаденопатия и фиброзни промени в белодробния паренхим, по-изразени вдясно (фиг. 3).

След 9 месеца е проведена контролна КТ на гръдния кош, от която се установява редукция на описаните промени спрямо предходното изследване с обратно развитие на плевралните изливи и белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размери лимфни възли. Въпреки това персистират медиастинална и хилусна лимфаденопатия и фиброзни промени в белодробния паренхим, по-изразени вдясно (фиг. 3).

Към терапията с преднизолон е назначено лечение с азатиоприн 100 мг дневно. Подобрени лабораторни показатели се наблюдават след едномесечно лечение с азатиоприн (табл. 3).



Фиг. 3. Контролна компютърна томография 9 месеца след изходната. Установява се редукция на белодробните нодули, по-слабо изразено задебеляване на плеврата, редуцирани по размер лимфни възли. Персистиращ фиброзните промени

Таблица 3. Лабораторни показатели след едномесечно лечение с азатиоприн

Име на теста	Резултат	Единици	Референтни стойности
CYE	33	mm/h	До 37
WBC	9,84	$\times 10^9/L$	3,50-10,50
LYM%	17,8 %		20,0-48,0
MONO%	7,0 %		1,0-11,0
EO%	0,6 %		До 6,5
BASO%	0,7 %		До 2,0
NEUT%	73,9 %		40,0-70,0
LYM#	1,750	$\times 10^9/L$	1,000-4,000
MONO#	0,690	$\times 10^9/L$	До 0,800
EO#	0,060	$\times 10^9/L$	До 0,500
BASO#	0,070	$\times 10^9/L$	До 0,140
NEUT#	7,270	$\times 10^9/L$	2,000-7,000
RBC	4,63	$\times 10^{12}/L$	4,40-5,90
HGB	122	g/L	135-180
HTC	0,387	L/L	0,400-0,530
MCV	83,6	fL	80,0-96,0
MCH	26,3	pg	27,0-33,0
MCHC	315	g/L	300-360
RDW	15,4 %		11,5-14,5
PLT	223	$\times 10^9/L$	130-440
MPV	9,9	fL	6,1-13,5
Pct	2,20	ml/L	1,00-4,80
PDW	11,9	fL	8,0-23,0
Креатинин	111	$\mu\text{mol}/L$	До 104,00
Урея	10,40	mmol/L	3,00-11,90
Пикочна киселина	301,00	$\mu\text{mol}/L$	200,00-420,00
Билирубин общ	3,50	$\mu\text{mol}/L$	До 21,00
Билирубин – директен	1,90	$\mu\text{mol}/L$	До 6,50
АсАТ	11,90	U/L	До 40,00
АлАТ	18,40	U/L	До 41,00
ГамаГТ	47,00	U/L	До 60,00
Алфа-амилаза	111,00	U/L	До 100,00
Липаза	70,00	U/L	До 60,00
Креатин фос. киназа	43,00	U/L	До 190,00

ОБСЪЖДАНЕ

IgG4-СБ е рядко заболяване, за което се установяват лимитиран брой публикации в научната литература [2, 5, 6, 11, 12, 13, 19]. Liu и колектив описват ретроспективно проучване, проведено при 10 пациенти (съотношение мъже:жени = 9:1) на средна възраст 59,7 г. с потвърдена IgG4-СБ. Клиничните прояви са неспецифични, като кашлицата е най-честият симптом (4/10), следвана от болка в гърдите или гърба (2/10), хемоптиза (2/10), субфебрилна температура (1/10) и очни симптоми (1/10). Тримата пациенти са били асимптоматични и са били случайно идентифицирани с белодробни промени при рентгенография на гръдния кош. При по-голямата част от пациентите (80%) са засегнати множество органи, най-често медиастинални лимфни възли (70%), назален синус (30%), слъзни жлези (10%), паротидна жлеза (10%), субмандибуларна слюнчена жлеза (10%) и хипофиза (10%). При пациентите се откриват повишени нива на серумен IgG4 (при 6 пациенти), повишени острофазови показатели. Големи белодробни нодули има при 5 болни, докато при всички са открити множество, дифузно разположени малки нодули [2]. По-голяма част от болните са имали двустранно белодробно ангажиране. При всички се наблюдава обилна лимфоплазмоцитна клетъчна инфилтрация и фиброза. Туморните маркери – карциноембрионален антиген и СА-125, са били в референтни граници. Седем пациенти са били лекувани с глюкокортикоиди: пет на монотерапия с преднизон, а двама са били на комбинирано лечение с преднизон и циклофосфамид. Двама болни са претърпели белодробна операция, а един пациент – с леко протичащ ход на болестта, е получил само симптоматично лечение. При всички болни е настъпило клинично подобрене. При 6 пациенти е настъпила редукция на лезиите в белия дроб, установено чрез КТ, а при двама не е регистрирана промяна в размера на белодробните нодули. Двама пациенти са имали рецидив и нови белодробни възли, но след повторен курс на лечение с преднизон и имunosупресивни медикаменти са се възстановили напълно [2].

Друг авторски колектив – Vargas и сътрудници, представят клиничен случай на 63-годишен мъж, пушач, с оплаквания от кашлица, диспнея и загуба на тегло (13 кг за 1 г.). При физикалния преглед се откриват увеличени ингвинални и цервикални лимфни възли. От проведена КТ

се визуализират цервикална, медиастинална, хилусна, аксиларна, ретроперитонеална и илиачна лимфаденопатия. Генерализирано, гладко и равномерно удебеляване на интерлобуларните септи се наблюдава в целия белодробен паренхим [13]. Кръвните изследвания показват повишаване на имуноглобулините в серума. Извършени са биопсии на белодробна тъкан и цервикални лимфни възли, като хистологичният резултат потвърждава наличието на множество положителни IgG4 плазмени клетки и категорично отхвърля злокачествено заболяване. При пациента е проведена кортикостероидна терапия с преднизон 60 мг/ден с добър терапевтичен ефект. Два месеца след лечението от проведената КТ се регистрира значителна редукция на промените в десния лоб, със значително по-малко интерстициално засягане [13]. Докладван е случай на 63-годишен мъж с автоимунен панкреатит, чиято КТ на гръдния кош установява промени тип „матово стъкло“ и пчелна пита, предимно в долните лобове, а трансбронхиалната белодробна биопсия доказва интерстициална инфилтрация от лимфоцити и IgG4-положителни плазмени клетки [17]. В диференциална диагноза при тези пациенти се обсъждат: злокачествен лимфопролиферативен процес с лимфангитна карциноматоза на белия дроб, болест на Castleman, първично белодробно злокачествено заболяване, саркоидоза.

В потвърждение на литературните данни, Duvic и съавтори описват 38-годишен мъж с автоимунен панкреатит, ретроперитонеална фиброза и множество нодуларни лезии в белия дроб. Серумното ниво на IgG4 е било повишено, а белодробната биопсия показва хистопатологични характеристики на организираща се пневмония [18]. Пациентът е лекуван ефективно с перорален преднизон, като впоследствие е регистрирана значителна редукция на белодробните инфилтрати [17, 18].

В друго ретроспективно проучване, което прави преглед на образни изследвания на 90 пациенти с автоимунен панкреатит, е отбелязано, че 54% от пациентите имат белодробни лезии. Проведена е КТ с контрастиране при 69 пациенти, при която е установено, че 54 (78%) болни са имали хилусна лимфаденопатия [14]. Респираторни симптоми (кашлица, диспнея при усилие и болка в гърдите) са описани при приблизително половината от пациентите, докато останалите са имали абнормни интраторакални

находки при образни изследвания при липса на респираторни симптоми [3, 14]. В проучване на 65 пациенти с автоимунен панкреатит, Намапо и сътр. съобщават, че хилусната лимфаденопатия открита чрез КТ и сцинтиграфия с галий-67 е най-честата извънпанкреатична лезия (80,4%) [16]. Според Campbell и сътр. белодробните прояви при IgG4 са неспецифични и могат да включват кашлица, диспнея, треска и болка в гърдите [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IgG4-СБ е системно заболяване, ангажиращо множество органи и системи с разнообразна

клинична симптоматика и широка диференциална диагноза. Представеният от нас клиничен случай на мъж с IgG4-СБ, ангажираща плеврата и белия дроб, и автоимунен панкреатит, развил се като проява на болестта, е в съответствие с описаните случаи в научната литература. След проведено лечение с преднизолон и азатиоприн при болния се наблюдава клинично подобрение, нормализиране на лабораторните показатели и обратно развитие на промените в белия дроб. Проследяването и своевременното лечение на рецидивите при пациентите с IgG4-СБ е ключов подход за превенция на усложненията и подобряване на тяхното качество на живот.

IGG4-RELATED DISEASE: A CLINICAL CASE REPORT

V. Boyadzhieva¹, J. Doncheva-Dilova², R. Stoilov¹, V. Milanov², S. Lambova^{3,4}, N. Stoilov¹

¹UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Rheumatology, Medical University – Sofia,

²UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Occupational Diseases, Medical University – Sofia

³Department of Propedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

Abstract. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic disease affecting one or more organs. Pathomorphologically, a dense infiltrate of lymphocytes and IgG4 plasmacytes, and subsequent fibrosis are detected. Despite the many hypotheses of genetic predisposition, molecular mimicry and autoimmune nature of the disease, the etiology still remains unclear. Both innate and acquired immunity are believed to play a key role in disease pathogenesis. The involvement of occupational risk factors is also discussed. The possible involvement of multiple organs and systems (most often lacrimal and salivary glands, kidneys, lungs, aorta, pancreas, hepatobiliary duct, lymph nodes, as well as retroperitoneal fibrosis) is the reason for the multidisciplinary approach in this disease. In pulmonary involvement, clinical manifestations are nonspecific (cough, dyspnea, chest or back pain, hemoptysis, low-grade fever, weight loss) or patients are asymptomatic, and pulmonary changes are an incidental finding on imaging. Up to 60% of cases of autoimmune pancreatitis represent a pancreatic manifestation of IgG4-related disease, with the majority of patients being elderly men. The most common differential diagnosis is a malignant process due to the tumor-like changes of the affected organ. Treatment with corticosteroids, immunosuppressors and symptomatic agents in most cases has a good effect, although relapses of the disease are also observed. We present a clinical case of a 72-year-old patient whose first complaints were nonspecific, for which a chest computed tomography was performed with visualization of four solid nodules in the right lung. After antibiotic therapy, without effect and deterioration of the patient's condition, video-assisted thoracoscopy, biopsy, histology and immunohistochemistry were performed. A diagnosis of IgG4-RD with pleural and lung involvement was confirmed. Anemic syndrome, increased values of amylase, lipase, and acute phase parameters were found from the laboratory tests. Through endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, autoimmune pancreatitis was diagnosed in the course of IgG4-RD. A plastic stent was placed on the common bile duct. Treatment with Prednisolone 40 mg/day was started with a subsequent dose reduction. Follow-up computed tomography of the lung after 9 months demonstrated a reduction of the described changes in the lungs, but with persistent lymphadenopathy and fibrotic changes. Azathioprine 100 mg daily was added to prednisone therapy. Against the background of the combined treatment, an improvement of the clinical condition and laboratory parameters was established.

Key words: immunoglobulin G4-related disease, clinical case

INTRODUCTION

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic disease presenting with tumor-like changes in one or more organs, caused by tissue infiltration of IgG4 plasma cells, serum IgG4 level above 1.35 g/l and subsequent fibrosis [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Pathomorphologically, a dense infiltrate of lymphocytes and IgG4 plasma cells, fibrosis and obliterating phlebitis were detected [1, 3, 6]. The etiology remains unclear, although it has been linked to genetic origin, bacterial infection, molecular mimicry, and autoimmune disorders [5]. Some genetic susceptibility factors (human leukocyte antigen (HLA) haplotypes as well as non-HLA genes) have

been identified [3, 6]. Although both innate and acquired immunity are key in the pathogenesis of the disease, the mechanisms in IgG4-RD remain largely unclear. Patients with IgG4-RD show a predominant infiltration of M2 macrophages (alternatively activated) in multiple tissues, incl. pancreas, pleura, parotid, lacrimal and salivary glands. These macrophages activate T2 helper lymphocytes (Th2) and subsequent fibrosis through the production of profibrotic cytokines (IL-10, IL-33) and chemokines (cc-chemokine ligand 18, CCL18). Mast cells, which show strong cytoplasmic staining for IgE, are increased in patients with IgG4-RD. These cells have a key role in both chronic inflammation and many autoimmune diseases. They are activated by various biological substances and secrete media-

tors, including Th2 and regulatory cytokines, which also contribute to fibrosis. Activated basophils (which under normal circumstances are less than 1% in peripheral blood) can also lead to the differentiation of inflammatory monocytes into M2 macrophages, influence the Th2 immune milieu (produce 10-fold higher levels of Th2 cytokines such as IL-4 and IL-13) and affect the production of IgG4 cells [4, 8, 9]. Although the role of complement in the pathogenesis of IgG4-RD is controversial, C3 and C4 fractions of complement have been reported to be reduced (hypocomplementemia) in 36% of patients with IgG4-related autoimmune pancreatitis [4]. In the affected tissues or organs of IgG4-RD patients, Th2 secreted cytokines such as IL-4, IL-5, IL-13 and T regulatory cytokines such as IL-10 and TGF- β are significantly increased. Compared with healthy controls, in the peripheral blood of IgG4-RD patients, memory B cells are increased, while regulatory B cells are decreased; expression of CD 80 and CD 86 on peripheral CD19+ B cells is increased [4]. These B cells reach the inflamed tissues, differentiate and proliferate into IgG4 cells [8]. Currently, serum IgG4 is the most important biomarker for diagnosis and monitoring response to treatment. In normal blood, IgG4 represents only 1-7% of IgG, but in patients with IgG4-RD its level is significantly increased. By binding to circulating allergens, IgG4 inhibits IgE binding to them, thereby reducing mast cell activation and inhibiting Th2 cell-mediated immune responses. However, the role of all these cells in the pathogenesis of the disease needs to be further investigated [4]. A Dutch study reported occupational risk factors (exposure to solvents, oils, pigment paints, industrial and metal dust) associated with IgG4-RD [10].

The possible involvement of multiple organs and systems is the reason for the multidisciplinary approach in this disease. Among the most frequent pathological findings are deviations in the function of the lacrimal and salivary glands, kidneys, lungs, aorta, pancreas, hepatobiliary duct, lymph nodes, as well as retroperitoneal fibrosis [1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12].

Initially, clinical manifestations of pulmonary involvement are nonspecific and most commonly include cough, shortness of breath, chest or back pain, hemoptysis, low-grade fever, weight loss [2, 3, 8, 12, 13, 14]. Patients may be asymptomatic, and lung changes (nodules, lymphadenopathy, septal thickening and fibrosis) can be detected on imaging of the chest as an incidental finding [2, 3, 12, 14].

Up to 60% of cases of autoimmune pancreatitis represent a pancreatic manifestation of IgG4-related sclerosing disease. The majority of patients are elderly (60-65 years old) men (70-80%) [3, 15]. More than half of those diagnosed with autoimmune pancreatitis have lung lesions [14], with hilar lymphadenopathy being the most common extrapancreatic lesion (80.4%) [16]. In terms of differential diagnosis, the most common diagnosis is a malignant process [2, 5, 6, 8, 11, 13].

Treatment is mainly with corticosteroids, immunosuppressors and symptomatic agents [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 18]. Relapses of the disease are possible [2, 5, 6, 7, 12], necessitating timely medical treatment and/or surgical intervention [2, 6].

CLINICAL CASE DESCRIPTION

We present a clinical case of a 72-year-old Caucasian patient whose first complaints were registered in October 2022. The patient reported general weakness, fatigue, polyarthralgias, polymyalgias, for which a computed tomography (CT) of the chest was performed with a conclusion of presence of four solid nodules in the right lung (Figure 1). Antibiotic therapy was administered and follow-up was recommended.

Three months later, on the occasion of severe pain in the right inguinal fold, the lower back and the anterior surface of the right thigh, a magnetic resonance of the lumbar vertebrae and the hip joint was performed, which showed degenerative changes at multiple levels, relative stenosis of the spinal canal at the level L3-L4 and root compression more to the right.

In March 2023, a controlled CT scan of the chest and abdomen was performed (Figure 2), which visualized mediastinal hilar lymphadenopathy, a small pleural effusion on the right, thickened costal and visceral pleurae bilaterally, and thickened interstitial septa in the 3rd segment in right and in the 1st and 6th segments bilaterally. New oval nodules are found in the lung (Figure 2). An oval hypodense lesion and edema in the surrounding adipose tissue are seen in the tail of the pancreas. An adenoma was found in the right adrenal gland.

After video-assisted thoracoscopy (VATS), biopsy, histology, and immunohistochemistry, a diagnosis of IgG4-RD involving the pleura and lung was accepted. Diagnoses of mesothelioma, lymphoproliferative disease, and tuberculosis were ruled out (negative test based on the release of interferon – gamma – in the case of QuantiFERON TB Gold). Due to worsening of the condition and pronounced pain symptoms

in the epigastrium area, radiating to the left and right lower ribs, back to the waist and elevated values of amylase, lipase, acute phase parameters, an endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) was performed. Autoimmune pancreatitis was diagnosed in the context of IgG4-RD. A plastic prosthesis of the choledochus duct was placed. Treatment with prednisolone 40 mg daily with subsequent dose reduction was initiated. The patient has weight loss – about 10 kg for half a year. The laboratory tests also revealed an anemic syndrome (table 1 and table 2).

After 9 months, a follow-up CT scan of the chest was performed, which revealed a reduction of the described changes compared to the previous examination with reverse development of pleural effusions and lung nodules, less pronounced thickening of the pleura, reduced lymph nodes. However, mediastinal and hilar lymphadenopathy persisted, and fibrous changes in the lung parenchyma, more pronounced on the right (Figure 3).

Treatment with azathioprine 100 mg daily was assigned to prednisone therapy. Improved laboratory indicators were observed after one month of treatment with azathioprine (Table 3).

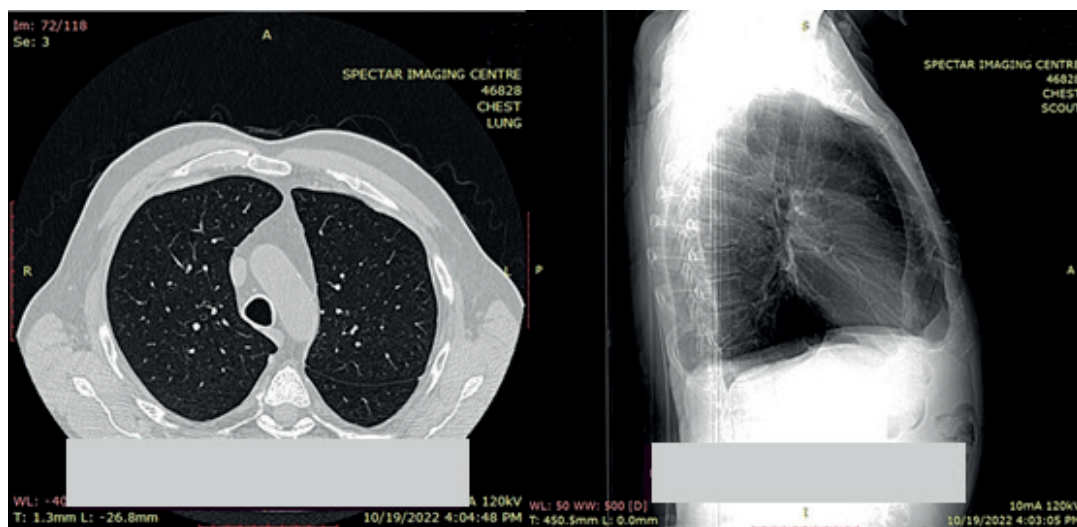


Fig. 1. Baseline computed tomography. Four solid nodules between 5 and 10 mm are visualized in the right lung

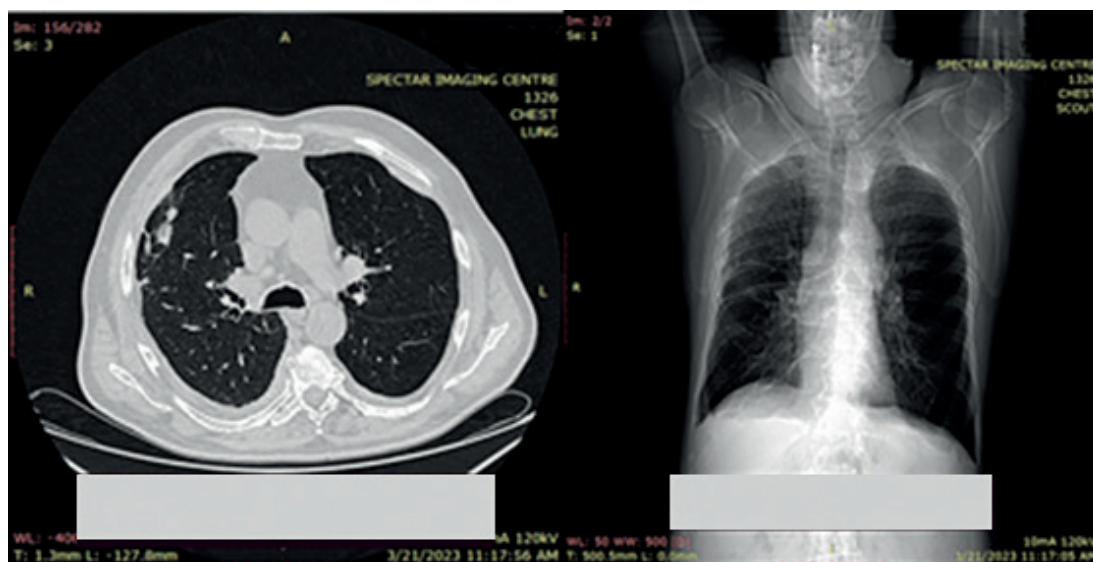


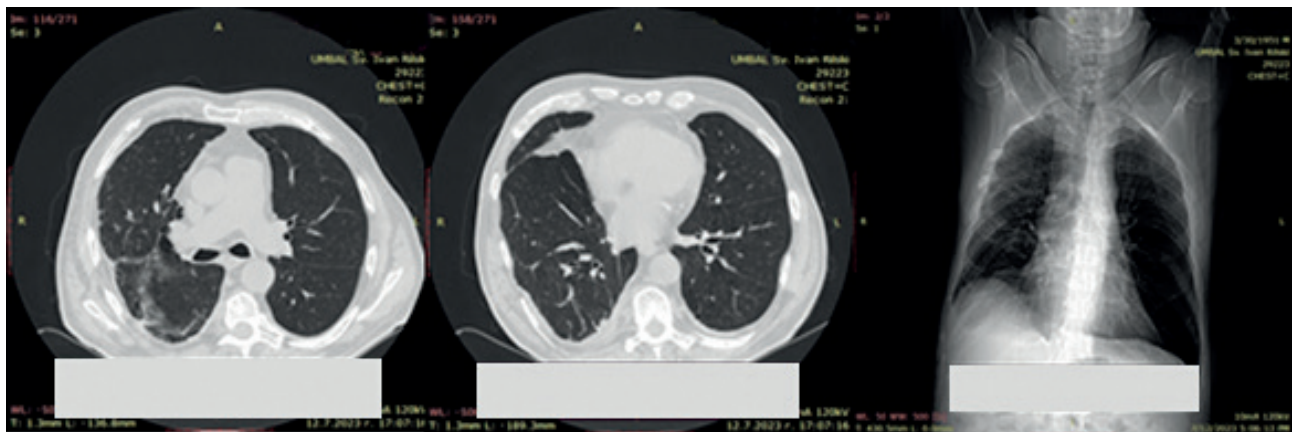
Fig. 2. Follow-up computed tomography after 5 months. A small pleural effusion, lymphadenopathy bilaterally, pleural thickening bilaterally, new oval nodules bilaterally are noted on the right. The initial conclusion is that the described changes are probably due to a disseminated malignant process involving the pleura, the lung and the tail of the pancreas

Table 1. Laboratory tests from July 11, 2023

Name	Results	Unit	Lower limit	Upper limit
WBC	10.10	$\times 10^9/L$	3.50	10.50
RBC	4.70	$\times 10^{12}/L$	3.70	5.90
HGB	117	g/L	120.00	180.00
HTC	0.365	L/L	0.36	0.53
MCV	77.6	fL	80.00	96.00
MCH	24.9	pg	27.00	33.00
MCHC	321	g/L	300.00	360.00
PLT	200	$\times 10^9/L$	130.00	360.00
LYM%	18.1	%	20.00	48.00
MONO%	5.8	%	1.00	11.00
EO%	0.4	%	0	6.50
BASO%	0.1	%	0	2.00
NEUT%	75.1	%	40.00	70.00
LYM#	1.84	$\times 10^9/L$	1.00	4.00
MONO#	0.58	$\times 10^9/L$	0	0.80
EO#	0.04	$\times 10^9/L$	0	0.50
BASO#	0.01	$\times 10^9/L$	0	0.14
NEUT#	7.62	$\times 10^9/L$	2.00	7.00
RDW	17.30			
MPV	10.8	fL	6.10	12.50
Glucose	7.87	mmol/L	3.50	6.70
Amylase	149.93	U/L	0	90.00
Lipase	147.13	U/L	0	67.00
CRP/C-reactive protein	7.80			<6
pH urine	5.5			
Specific Gravity	1.014			
Protein (in urine)	negative (-)			
Glucose (in urine)	negative (-)			
Ketones (in urine)	borderline (+-)			
Urobilinogen (in urine)	unenlarged			
Bilirubin (in urine)	negative (-)			
Blood (in urine)	negative (-)			
Nitrites (in urine)	negative (-)			
Leucocytes (in urine)	positive (+)			
Ery	0			
Leu	3.3			up to 3
Epithelial cells	0			
Casts	0			
Crystals	0			
Bacteria	0			

Table 2. Immunological results from July 12, 2023

Name	Results
Rheumatoid factor (RF)	< 30
Anti-nRNP/Sm	1
Anti-Sm	0
Anti-ssA	1
Anti-Ro-52	0
Anti-ssB	0
Anti-Scl-70	1
Anti-PM-Scl	1
Anti-Jo-1	2
Anti-Cent.-B	2
Anti-PCNA	1
Anti-dsDNA	0
Anti-Nucleosomes	0
Anti-Histones	0
Anti-Rib-P	0
Anti-M 2	2
Anti-DFS70	0
AMA-M2	0
Anti-PR3	2.40
Anti-MPO	0.70
ANA - IIF screening (HEp-2 cells)	(-) negative

**Fig. 3. Follow-up computed tomography 9 months after baseline. A reduction of the lung nodules, a less pronounced thickening of the pleura, reduced lymph nodes were found. Fibrous changes persist****Table 3. Laboratory indicators after one month of treatment with azathioprine**

Name	Results	Unit	Referent range
Erythrocyte sedimentation rate	33	mm/h	Up to 37
WBC	9.84	$\times 10^9/L$	3.50-10.50
LYM%	17.8%		20.0-48.0
MONO%	7.0%		1.0-11.0
EO%	0.6%		Up to 6.5
BASO%	0.7%		Up to 2.0
NEUT%	73.9%		40.0-70.0
LYM#	1.750	$\times 10^9/L$	1.000-4.000
MONO#	0.690	$\times 10^9/L$	Up to 0.800
EO#	0.060	$\times 10^9/L$	Up to 0.500
BASO#	0.070	$\times 10^9/L$	Up to 0.140
NEUT#	7.270	$\times 10^9/L$	2.000-7.000

Continuation tabl. 3

RBC	4.63	$\times 10^{12}/L$	4.40-5.90
HGB	122	g/L	135-180
HTC	0.387	L/L	0.400-0.530
MCV	83.6	fL	80.0-96.0
MCH	26.3	pg	27.0-33.0
MCHC	315	g/L	300-360
RDW	15.4 %		11.5-14.5
PLT	223	$\times 10^9/L$	130-440
MPV	9.9	fL	6.1-13.5
Pct	2.20	ml/L	1.00-4.80
PDW	11.9	fL	8.0-23.0
Creatinine	111	$\mu\text{mol}/L$	Up to 104.00
Urea	10.40	mmol/L	3.00-11.90
Uric acid	301.00	$\mu\text{mol}/L$	200.00-420.00
Bilirubin (total)	3.50	$\mu\text{mol}/L$	Up to 21.00
Bilirubin – direct	1.90	$\mu\text{mol}/L$	Up to 6.50
ASAT	11.90	U/L	Up to 40.00
ALAT	18.40	U/L	Up to 41.00
GGTP	47.00	U/L	Up to 60.00
Alpha amylase	111.00	U/L	Up to 100.00
Lipase	70.00	U/L	Up to 60.00
Creatine phosphokinase	43.00	U/L	Up to 190.00

DISCUSSION

IgG4-RD is a rare disease for which a limited number of publications are found in the scientific literature [2, 5, 6, 11, 12, 13, 19]. Liu J et al. describe a retrospective study of 10 patients (male:female ratio = 9:1) with a mean age of 59.7 years with confirmed IgG4-RD. Clinical manifestations are nonspecific, with cough being the most common symptom (4/10), followed by chest or back pain (2/10), hemoptysis (2/10), low-grade fever (1/10), and ocular symptoms (1/10). Three patients were asymptomatic and were incidentally identified with pulmonary changes on chest radiography. The majority of patients (80%) had multiple organ involvement, most commonly mediastinal lymph nodes (70%), nasal sinus (30%), lacrimal glands (10%), parotid gland (10%), submandibular salivary gland (10%) and pituitary gland (10%). In the patients, increased levels of serum IgG4 (in 6 patients), increased acute phase parameters were detected. Large pulmonary nodules were present in 5 patients, while numerous diffusely located small nodules were found in all [2]. Most of the patients had bilateral lung involvement. All had abundant lymphoplasmacytic cell infiltration and fibrosis. Tumor markers – carcinoembryonic

antigen and CA-125, were within reference limits. Seven patients were treated with glucocorticoids: five on prednisone monotherapy and two on combined treatment with prednisone and cyclophosphamide. Two patients underwent lung surgery, and one patient with a mild course of the disease received only symptomatic treatment. Clinical improvement occurred in all patients. In 6 patients, there was a reduction of the lung lesions detected by CT, and in two, no change in the size of the lung nodules was recorded. Two patients had relapse and new lung nodules, but after a repeated course of treatment with prednisone and immunosuppressive drugs, they recovered completely [2].

Another group of authors – Vargas C and colleagues, present a clinical case of a 63-year-old man, a smoker, with complaints of cough, dyspnea and weight loss (13 kg in 1 year). Physical examination revealed enlarged inguinal and cervical lymph nodes. A CT scan visualized cervical, mediastinal, hilar, axillary, retroperitoneal and iliac lymphadenopathy. Generalized, smooth, and uniform thickening of the interlobular septa was observed throughout the lung parenchyma [13]. Blood tests show an increase in serum immunoglobulins. Biopsies of lung tissue and cervical lymph nodes

were performed, and the histological result confirmed the presence of multiple positive IgG4 plasma cells and strongly ruled out malignancy. The patient was treated with corticosteroid therapy with prednisone 60 mg/day with good therapeutic effect. Two months after treatment, a CT scan showed a significant reduction in changes in the right lobe, with significantly less interstitial involvement [13]. A case of a 63-year-old man with autoimmune pancreatitis whose chest CT showed ground-glass and honeycomb changes, predominantly in the lower lobes, and transbronchial lung biopsy demonstrated interstitial infiltration by lymphocytes and IgG4-positive plasma cells has been reported [17]. In the differential diagnosis of these patients, the following are discussed: malignant lymphoproliferative process with lymphangitic carcinomatosis of the lung, Castleman's disease, primary lung malignancy, sarcoidosis.

Corroborating the literature, Duvic et al. described a 38-year-old man with autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis, and multiple nodular lesions in the lung. The serum IgG4 level was elevated, and a lung biopsy showed histopathological features of organizing pneumonia [18]. The patient was treated effectively with oral prednisone, with a significant reduction in pulmonary infiltrates subsequently recorded [17, 18].

In another retrospective study that reviewed imaging studies of 90 patients with autoimmune pancreatitis, 54% of patients were noted to have lung lesions. Contrast-enhanced CT was performed in 69 patients, in which 54 (78%) patients were found to have hilar lymphadenopathy [14]. Respiratory symptoms (cough, dyspnea on exertion, and chest pain) were described in approximately half of the patients, while the remainder had abnormal intrathoracic imaging findings in the absence of respiratory symptoms [3, 14]. In a study of 65 patients with autoimmune pancreatitis, Hamano et al. reported that hilar lymphadenopathy detected by CT and gallium-67 scintigraphy was the most common extrapancreatic lesion (80.4%) [16]. According to Campbell SN et al. pulmonary manifestations in IgG4 are nonspecific and may include cough, dyspnea, fever, and chest pain [8].

CONCLUSION

IgG4-RD is a systemic disease involving multiple organs and systems with diverse clinical symptoms and a wide differential diagnosis. The clinical case, presented by us, of a man with IgG4-RD involving the

pleura and lung and autoimmune pancreatitis developed as a disease manifestation is consistent with the reported cases in the scientific literature. After treatment with prednisolone and azathioprine, the patient experienced clinical improvement, normalization of laboratory parameters and reverse development of lung changes. Monitoring and timely treatment of relapses in patients with IgG4-RD is a key approach to prevent complications and improve their quality of life.

Библиография / References

1. Димов Д. Ревматологични аспекти на IgG4-свързаната болест. Ревматология 2022, 30, № 4:41-47. // Dimov D. Rheumatological aspects of IgG4-related disease (IgG4-RD). Rheumatology. 2022, 30, № 4:41-47.
2. Liu J, Liu Y, Shen X et al. Clinicopathological characteristics of IgG4-related lung disease. BMC Pulm Med. 2021;21(1):413. doi: 10.1186/s12890-021-01781-3..
3. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. Eur Respir J. 2012;39(1):180-6. doi: 10.1183/09031936.00025211.
4. Liu C, Zhang P, Zhang W. Immunological mechanism of IgG4-related disease. J Transl Autoimmun. 2020 19;3:100047. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100047.
5. Nambiar S, Oliver TI. IgG4-Related Disease. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499825/>
6. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective, Rheumatology, Volume 59, Issue Supplement_3, May 2020, Pages iii123–iii131, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez667>
7. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease, Joint Bone Spine, 2014, 81(1),27-31, ISSN 1297-319X, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.001>.
8. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(9):1466-75. doi: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
9. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin. Immunol. 2015;156:9-18.
10. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. Hepatology 2014;60:1453-4.
11. Luke YC, Mattman CA, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica 2019;104(3):444-455; <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205526>.
12. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A. et al. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. Orphanet J Rare Dis 9, 110 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0110-z>
13. Vargas C, Velásquez C, Mancilla E, Aracena J. IgG4-related lung disease as a differential diagnosis of a lymphoproliferative disease: atypical presentation of an atypical disease. BMJ Case Rep. 2022;15(1):e247295. doi: 10.1136/bcr-2021-247295.

14. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2010; 76: 228-238.
15. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 26-35.
16. Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.
17. Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770.
18. Duvic C, Desrame J, L  v  que C, et al. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 2397-2399.
19. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, et al. How to diagnose IgG4-related disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:e46.

Постъпил за печат: 30.10.2023 г.

Submitted: 30.10.2023

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Владимира Бояджиева, дм
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com

✉ *Correspondence address:*

Vladimira Boyadzhieva, MD
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com

УСПЕШНА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ НА ДИГИТАЛНА НЕКРОЗА ПРИ ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Засега няма рандомизирани проучвания, които да оценяват комбинираното лечение на дигитални улцерации при прогресивна системна склероза (ПСС). Представеният клиничен случай демонстрира успешно лечение на дигитална некроза при пациентка с ПСС с дифузно кожно засягане, с пълно възстановяване за период от 2 месеца при използване на комбинирана терапия (фелодипин, интравенозен илопрост, силденафил, антикоагулант, локално лечение). Лечението на тежката дигитална исхемия при ПСС е предизвикателство в ревматологията. Въпреки това пълно и бързо възстановяване, включително в случаите с дигитална некроза, с минимална загуба на тъкани, може да се постигне с редовно проследяване на пациентите, прилагане на комплексен подход с използване на комбинирана фармакологична терапия и локално лечение.

Ключови думи: прогресивна системна склероза, дигитални улцерации, комбинирана терапия

ВЪВЕДЕНИЕ

Прогресивната системна склероза (ПСС) е рядко ревматично заболяване, което се характеризира с уникална патогенеза сред системните заболявания на съединителната тъкан, която включва ангиопатия, фиброза и аутоимунни нарушения. Лечението е в зависимост от органното ангажиране, а терапевтичните възможности са се подобрили значително на базата на нарастващия опит и резултатите от рандомизирани клинични проучвания [1]. Феноменът на Рейно (ФР) е един от най-честите синдроми при ПСС, който се наблюдава при над 95% от пациентите и често с години предхожда другите прояви на заболяването [2]. Ендотелът участва в регулацията на съдовия тонус, коагулацията, фибринолизата, пролиферацията на гладкомускулните клетки, клетъчната адхезия и възпалението. Ендотелната увреда настъпва рано в хода на ПСС [3]. Прогресивната васкулопатия при ПСС е свързана с тежкото протичане на ФР и развитието на дигитални улцерации [4]. Дигитални улцерации се наблюдават при около половината от пациентите с ПСС [5]. Времето за заздравяването им зависи от тяхната тежест и от времето до започване на лечението, което обикновено закъснява [2]. Amanzi и сътр. (2010) съобщават за средно време на заздравяване

на исхемичните дигитални улцерации 76.2 дни (диапазон 7-810 дни) и 93.6 дни за дигиталните улцерации, асоциирани с калциноза (диапазон 30-388 дни) [6]. Основен рисков фактор за развитие на улцерации при ПСС е анамнеза за наличие на улцерация в миналото [2, 5]. Развитие на дигитални улцерации при ПСС се свързва със значителна болка, нарушена функция на ръцете, намалено качество на живот [7, 8]. Като усложнение в някои случаи може да се развие инфекция на подлежащата кост, което би могло да се диагностицира рано с ядрено-магнитен резонанс [5].

Патогенетичните механизми за развитие на дигитални улцерации при ПСС са различни, в т.ч. исхемични улцерации по върховете на пръстите на ръцете и стъпалата; механични, вследствие триене при лезиите по екстензорната повърхност на ставите на ръцете [2, 5]; дигитални точковидни цикатрикси, които представляват зони на хиперкератоза с малък размер; дигитални некрози [6]; улцерации, свързани с подлежаща калциноза [2, 5, 6]. Некрозата се развива поради пълна липса на кръвоснабдяване и засегнатата зона е с черен цвят [6].

Голямо проучване, базирано на данни на European League Against Rheumatism/EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) сред 3656 пациенти с ПСС, показва значително по-висока

честота на дигиталните улцерации при пациенти с ПСС с дифузно кожно засягане (42.7%) в сравнение със случаите с ограничено кожно ангажиране (32.9%, $p < 0.001$) [9]. Подобни са резултатите от 4-годишно проследяване, извършено от Amanzi и сътр. (2010) при 100 пациенти с ПСС (1614 дигитални лезии), които установяват дигитални улцерации при 60.9% от пациентите с дифузно кожно засягане и при 47% от тези с ограничена кожна форма на заболяването. Дигиталните точковидни цикатрикси и дигиталните улцерации, асоциирани с калциноза, са били по-чести при пациентите с ограничено кожно ангажиране. Дигиталната некроза е била рядка находка ($n = 7$), която е установена по-често при дифузната кожна форма на ПСС (0.9% спрямо 0.25% в случаите с ограничено кожно засягане) [6]. В собствено проучване (Lambova и сътр., 2013) при 60 болни с ПСС, също бе наблюдавана по-висока честота на дигитални улцерации при пациентите със склеродермия с дифузно кожно засягане спрямо случаите с ограничено кожно ангажиране [10].

Дигиталните улцерации при ПСС са по-чести на ръцете в сравнение със стъпалата. La Montagna и сътр. (2002) установяват дигитални улцерации на ръцете в 43% от случаите спрямо 8% честота на стъпалата ($p < 0.001$) [11]. Подобни са резултатите от собствено проучване (Lambova и сътр., 2013), в което честотата на дигиталните улцерации на ръцете бе 35% (21/60) спрямо 10% (6/60) на пръстите на стъпалата ($p < 0.05$) [10].

Препоръките на EULAR за лечение на ФР при ПСС включват като средство на първи избор приложението на дихидропиридинови калциеви антагонисти. Други подходи, одобрени от експертите, са прилагане на инхибитори на фосфодиестераза тип-5/phosphodiesterase type 5 (PDE-5) (силденафил, тадалафил и варденафил) и интравенозен илопрост след недостатъчен ефект от пероралната терапия. Флуоксетин също се предлага като възможност за лечение на ФР при ПСС. По отношение на лечението на дигитални улцерации при ПСС препоръките на EULAR (2017) включват използването на интравенозен илопрост и PDE-5 инхибитори за лечение и бозентан за намаляване на броя на новите дигитални улцерации, особено в случаи с множество улцерации [12].

Въпреки обогатяването на възможностите за лечение на ПСС през последните години, терапевтичното решение във всеки отделен случай е предизвикателство за ревматолозите, като са нужни персонализиран подход и експертно ста-

новище за постигане на успешен резултат. В допълнение, засега няма рандомизирани проучвания, които да оценяват комбинираното лечение на дигиталните улцерации при ПСС [2, 5].

Представяме клиничен случай на успешно лечение на дигитална некроза при ПСС с пълно възстановяване за период от 2 месеца, използвайки комбинирана терапия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Описваме клиничен случай на жена на 37 г., хоспитализирана в Отделението по ревматология, с дигитална некроза на 4-ти пръст на лявото стъпало с давност 2 месеца (фиг. 1А и Б). Пациентката е с дифузна кожна форма на ПСС от детска възраст с наличие на съдово, белодробно и ставно засягане. През годините са документирани рецидивиращи улцерации – исхемични и механични, около екстензорните повърхности на ставите на ръцете и лакътните стави. През последната година са установени и парамалеоларни улкуси около глезенните стави. В резултат на повтарящата се тежка исхемия на горните крайници пациентката е развила постепена загуба на меки тъкани и костна тъкан на дисталните фаланги на ръцете с акроостеолиза на всички пръсти. Периферният съдов синдром на долните крайници в хода на заболяването е по-леко изразен и не се наблюдава акроостеолиза на пръстите на стъпалата. Към момента на появата на дигиталната некроза пациентката е била на лечение с фелодипин 10 mg, аспирин 100 mg дневно, пентоксифилин 600 mg два пъти дневно, пантопразол 20 mg два пъти дневно. При постъпването в Клиниката се проведе инфузии с илопрост 20 μ g дневно в продължение на 5 дни. Дозата на фелодипин се увеличи до 10 mg два пъти дневно. Допълнително към терапевтичната схема се добави силденафил в доза 50 mg два пъти дневно и надропарин 0.6 ml дневно подкожно. Трамадол бе използван симптоматично за облекчаване на болката при нужда. Не се установиха локални и системни признаци на възпаление. Проведената рентгенография на стъпалото изключва костно засягане. CRP беше в референтни стойности. Поради тези причини не бе необходима антибиотична терапия. По време на целия период на лечение се прилагаша ежедневни локални антисептични превръзки с разтвор и унгвент на йод-повидон.

Комплексният терапевтичен подход, включващ вазодилататори, антикоагуланти, локално



Фиг. 1 А и Б. Дигитална некроза на 4-ти пръст на ляво стъпало

антисептично лечение, доведе до намаляване на болката и по-ниска честота на пристъпите на вазоспазм след 2 седмици. Пациентката бе дехоспитализирана и редовно проследявана амбулаторно веднъж седмично. По време на проследяването бяха мониторирани стойностите на CRP, за да се оцени развитието на възпаление. Два месеца след стартиране на лечението с прилагане на комбинация от вазодилататори и антикоагулант, т.е. 4 месеца след появата на дигиталната некроза, се регистрира автосеквестрация на некротизираната мека тъкан, падане на нокътя на пръста на стъпалото и пълно възстановяване с минимална загуба на тъкани (фиг. 2А и Б).

Обсъждане

Настоящите препоръки за употребата на калциев антагонисти при вторичен ФР при ПСС се основават главно на клинични проучвания с нифедипин [12]. Ефикасността на калциевите антагонисти за подобряване на честотата и тежестта на пристъпите на вазоспазм при ФР е потвър-

дена в рандомизирани клинични проучвания [13]. Интересен е фактът, че намаляването на дигиталните лезии (улцерации, фисури, паронихия) е наблюдавано при лечение както с нифедипин, така и с илопрост [14]. Фелодипин е нов калциев антагонист с висока степен на съдова селективност. Той инхибира контрактилната активност на гладката мускулатура на артериолите и понижава съдовото съпротивление без значителен ефект върху контрактилитета на миокарда [15]. Фелодипин се използва в дневни дози от 2.5, 5, 10 mg веднъж или два пъти дневно [16]. Съдовата селективност на калциевите антагонисти може да бъде оценена *in vitro* като съотношението между концентрацията на медикамента, която е необходима за релаксиране на гладката мускулатура на съдовете, към нужната за потискане на миокардната контракция. При *in vitro* проучване е установено, че съдовата селективност на верапамил е 1.5, а на дилтиазем е 7. Стойността за нифедипин е 14, а фелодипин е над 100 пъти по-мощен като вазодилататор, отколкото като от-



Фиг. 2 А и Б. Пълно възстановяване 2 месеца след лечението с прилагане на комбинация от вазодилататори и антикоагулант; 3 месеца след появата на дигиталната некроза

рицателен инотроп [17]. Според собствения опит фелодипин следва да бъде предпочитан калциев антагонист при вторичния ФР при ПСС [10].

Простациклинът е мощен вазодилатор, който притежава и антитромбоцитна активност. Интравенозният илопрост е широко използван синтетичен аналог на простациклина при тежка периферна исхемия. Прилага се в доза от 0,5 ng/kg/min в 6-часова интравенозна инфузия. Интересен е фактът, че индексът на телесна маса се счита за предсказващ фактор за изява на странични ефекти, тъй като пациентите с наднормено тегло имат 13-пъти по-висок риск от развитие на нежелани лекарствени реакции. Илопрост се свързва с рецепторите за простациклин и простагландин E2 с еднакъв афинитет. Въпреки краткия му полуживот се наблюдава по-дълъг клиничен ефект, който продължава седмици след курса на лечение [18].

Силденафил е селективен инхибитор на PDE-5, който катализира хидролизата на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). Увеличаването на нивата на сGMP е свързано с повишаване на нивото на ендогенния NO и предизвиква релаксация на гладката мускулатура и вазодилатация [18, 19]. След първоначалното му одобрение при еректилна дисфункция, са потвърдени ефектите му на вазодилатор на микро- и макроваскуларно ниво посредством сGMP-зависим механизъм. Понастоящем е одобрен за лечение на първична и вторична белодробна хипертония [20]. Силденафил е използван в различни дози за лечение на ФР и дигитални улцерации при ПСС [20, 21]. В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Fries и сътр. (2005) оценяват ефекта на силденафил 50 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици при 16 пациенти с резистентен на лечение вторичен ФР. Средната скорост на капилярния кръвен поток, измерена с лазерен доплер, се е увеличила с повече от 400% по време на лечението със силденафил. Наблюдавано е значително подобрене на симптомите на ФР, както и подобрене и пълно излекуване на дигиталните улцерации. Поносимостта към лечението е била добра. Приложението на други вазодилатори е преустановено преди включване в проучването, докато други медикаменти за лечение на ревматичното заболяване са били непроменени [20]. Nachulla и сътр. (2016) са провели рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 84 пациенти с ПСС за оценка на ефекта на силденафил 20 mg, приложен 3 пъти дневно за 12 седмици за лечение на исхемичните дигитални улцерации. Наблюдавана е неочаквано висока степен на излекуване (66%)

в плацебо-групата. Въпреки това в групата болни, лекувани със силденафил, е наблюдавано в значително по-голяма степен намаляване на броя на дигиталните улцерации на седмици 8 и 12 в сравнение с плацебо-групата. Интересен е фактът, че анализът на подгрупа пациенти, които са получавали комбинация от бозентан и силденафил, показва значително по-кратък период на излекуване в сравнение с пациенти, които са получавали бозентан и плацебо. Това води до предположението, че комбинацията от силденафил и бозентан може да има благоприятен ефект върху заздравяването на дигиталните улцерации при ПСС [21]. Herrick и сътр. (2011) са наблюдавали намаляване на честотата на пристъпите на ФР в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което включва 57 пациенти с ПСС. Използван е силденафил с модифицирано освобождаване в доза 100 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни, последвано от силденафил с модифицирано освобождаване 200 mg веднъж дневно в продължение на 25 дни [22].

Сред основните функции на здравия ендотел е предотвратяване на тромбообразуването. Има все повече доказателства, че при ПСС с вторичен ФР са налице повишена активация и агрегация на тромбоцитите. При ПСС е установено, че маркерите за активиране на тромбоцитите корелират с активността и тежестта на заболяването [23]. Литературните данни относно терапевтичния ефект на антиагрегантите и антикоагулантите при периферния съдов синдром при ПСС са оскъдни [24]. В собствено проучване е публикуван опит с приложение на подкожен нискомолекулен хепарин за един месец с преминаване към ниска доза аспирин след регистрирано подобрене при пациенти с ПСС с наличие на дигитални некрози [10]. Официални препоръки за прилагане на антиагреганти (ниски дози аспирин, клопидогрел) и антикоагуланти (хепарин) в терапевтичния протокол на дигиталните улцерации при ПСС липсват и тяхното използване се основава на експертно становище [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешното лечение на тежката дигитална исхемия при ПСС е предизвикателство в ревматологията. Въпреки това пълно и бързо възстановяване, включително в случаите с дигитална некроза, с минимална загуба на тъкани, може да се постигне с редовно проследяване на пациентите, прилагане на комплексен подход с използване на комбинирана фармакологична терапия и локално лечение.

SUCCESSFUL COMBINATION THERAPEUTIC STRATEGY FOR TREATMENT OF DIGITAL NECROSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in rheumatology, MHAT "Sv. Mina" – Plovdiv

³Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski" – Sofia

Abstract. *Currently, there are no randomized trials that assess combination treatments of digital ulcers in systemic sclerosis (SSc). Here, we present a clinical case of successful treatment of digital necrosis in SSc patient with diffuse cutaneous involvement with complete recovery for a period of 2 months, using combination therapeutic strategy (felodipine, intravenous iloprost, sildenafil, anticoagulant, local treatment). Treatment of severe digital ischemia in SSc is a challenge in rheumatology. However, complete and quick recovery including in cases with digital necrosis with minimal tissue loss could be achieved with close monitoring of the patients, providing complex care with the use of combination pharmacological therapy and local treatment.*

Key words: *systemic sclerosis, digital ulcers, combination therapy*

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a rare rheumatic disease characterized with unique pathogenesis among connective tissue diseases that includes angiopathy, fibrosis and autoimmune disturbances. Treatment is organ-oriented and the opportunities have improved significantly based on the increasing experience and the results from randomized clinical trials [1].

Raynaud's phenomenon (RP) is one of the most frequent syndromes in SSc that is observed in over 95% of patients and frequently preceded other features of the diseases by years [2]. The endothelium takes part in the regulation of vascular tone, coagulation, fibrinolysis, smooth muscle proliferation, cell adhesion and inflammation. Endothelial damage is an early event in SSc [3]. Progressive vasculopathy in SSc is associated with the severe course of RP and development of digital ulcers [4]. Digital ulcers are observed in around half of SSc patients [5]. The time of healing of digital ulcers depends on their severity and on the time of medical intervention that is usually delayed [2]. Amanzi et al. (2010) have reported mean time to healing for pure ischaemic digital ulcers 76.2 days (range 7-810 days) and 93.6 days for digital ulcers associated with calcinosis (range 30-388 days) [6]. Major risk factor for development of ulcers in SSc is previous history of ulcer [2, 5]. Digital ulcers in SSc are associated with considerable pain, hand-related disability, reduced quality of life [7, 8]. In some cases, they may be complicated with infec-

tion of the underlying bone that could be detected early using magnetic resonance imaging [5].

The underlying pathogenic mechanisms for development of digital ulcers in SSc are different i.e., ischemic ulcers of the tips of fingers and toes, mechanical ulcers due to increased frictions around the extensor surface of the hand joints [2, 5], digital pitting scars i.e., small sized hyperkeratosis, digital gangrene [6], ulcers secondary to calcinosis [2, 5, 6]. Gangrene is defined as tissue death due to a total lack of blood supply, dark black in colour [6].

Large study based on database of the European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) among 3656 SSc patients has shown significantly higher prevalence of digital ulcers in SSc patients with diffuse cutaneous involvement (42.7%) as compared with the cases with limited cutaneous involvement (32.9%, $p < 0.001$) [9]. Similar are the results of a 4-year follow-up performed by Amanzi et al. (2010) in 100 SSc patients (1614 digital lesions), who have found digital ulcers in 60.9% of patients with diffuse cutaneous involvement and in 47% of those with limited cutaneous form of the disease. Digital pitting scars and digital ulcers secondary to calcinosis were more common in patients with limited cutaneous involvement. Digital gangrene were rare finding ($n = 7$) that were more frequent in diffuse cutaneous form of SSc (0.9% vs 0.25% in cases with limited cutaneous involvement) [6]. In an own study (Lambova et al., 2013) that included 60 SSc patients, it has been also

observed that prevalence of digital ulcers is higher among scleroderma patients with diffuse cutaneous involvement vs limited cutaneous form of SSc [10].

Digital ulcers in SSc are more common at the hands as compared with the feet. La Montagna et al. (2002) have observed digital ulcers of the hands in 43% of cases vs 8% prevalence of the feet ($p < 0.001$) [11]. Similar are the results from an own study (Lambova et al., 2013), in which the prevalence of digital ulcers of the hands was 35% (21/60) vs 10% (6/60) – prevalence of the toes ($p < 0.05$) [10].

EULAR recommendations for treatment of SSc-related RP include use of dihydropyridine-type calcium blockers as a first-line option. Other approaches approved by the experts are administration of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil) and intravenous iloprost after insufficient effect from oral therapy. Fluoxetine also is suggested as an option for treatment of RP in SSc-RP. Regarding the treatment of digital ulcers in SSc, EULAR recommendation (2017) suggest the use of intravenous iloprost and PDE-5 inhibitors for treatment and bosentan for reduction of the number of new digital ulcers, especially in cases with multiple digital ulcers [12].

Despite recent enrichment in the therapeutic armamentarium for SSc, the therapeutic decision in each individual case is a challenge for the rheumatologists, requires personalized approach and expert opinion for achievement of successful outcome. Moreover, currently there are no randomized trials that assess combination treatments of digital ulcers in SSc [2, 5]. Here we present a clinical case of successful treatment of digital necrosis in SSc with complete recovery for a period of 2 months, using combination therapeutic strategy.

CASE REPORT

A 37-year-old woman presented in our department with digital necrosis of the 4th toe of the left foot

with 2-month duration (Fig. 1A and B). The patient is with diffuse cutaneous form of SSc since childhood with vascular, pulmonary and articular involvement. The patient presents regularly for many years with recurrent ulcers – ischemic digital ulcers and mechanical around the extensor surfaces of the hand joints, elbows. Paramalleolar ulcers around the ankles were also treated in the last year. As a result of the recurrent severe ischemia of the upper extremity, the patient had developed gradual soft tissue and bony loss of the distal phalanges of the hands i.e., acroosteolysis of all fingers. The peripheral vascular syndrome of lower extremities in the disease course was less severe and acroosteolysis of the toes is not observed. At the time of appearance of the digital necrosis, the patient was on treatment with felodipine 10 mg daily, aspirin 100 mg, pentoxifylline 600 mg bid, pantoprazole 20 mg b.i.d. Upon admission, the patient received infusions with iloprost 20 µg daily for 5 days. The dose of felodipine was increased to 10 mg twice daily. In addition, sildenafil (at a dose of 50 mg b.i.d orally) and nadroparin 0.6 ml daily subcutaneously were added to the therapeutic scheme. Tramadol was used for pain relief on demand. There were no local and systemic signs of inflammation. X-ray of the foot ruled out bony involvement. CRP was within normal values. Thus, antibiotics were not indicated. Daily local antiseptic dressings were applied using jod povidone solution and ointment during the entire period of treatment.

Complex therapeutic approach that included combination of vasodilators, anticoagulant, local antiseptic treatment has lead to decreased pain and lower frequency of vasospastic attacks in 2 weeks. The patients was discharged and regular follow-up was continued in the ambulance once weekly. During the follow-up CRP was also monitored in order to assess development of inflammation. Two months after the adjustment of treatment with administration of combination of vasodilators and anticoagulant



Fig. 1A and B. Digital necrosis of the 4th toe of the left foot

that is 4 months after the appearance of the digital necrosis, auto-sequestration of the necrotic soft tissue, falling-off of the toenail of the affected digit and complete recovery with minimal tissue loss was observed (Fig. 2A and B).

DISCUSSION

Current recommendations for the use of calcium channel blockers in SSc-related RP are based mainly on clinical trials with nifedipine [12]. The efficacy of calcium channel blockers for improvement in the frequency and severity of ischemic attacks in RP has been confirmed in randomized clinical trials [13]. Of note, reduction in digital lesions (ulcers, fissures, paronychia) was observed under treatment with both nifedipine and iloprost [14]. Felodipine is a new highly vasoselective calcium channel blocker. It inhibits arteriolar smooth muscle contractile activity and lowers vascular resistance without significant effect on myocardial contractility [15]. Felodipine is used at daily doses 2.5, 5, 10 mg once or twice daily [16]. The vascular selectivity of calcium antagonists can be assessed in vitro as the ratio between drug concentration that is necessary to relax vascular smooth muscle to that required to depress myocardial contraction. In in vitro study, it has been demonstrated that the vascular selectivity of verapamil is 1.5, those of diltiazem is 7. The value for nifedipine is 14 and felodipine is over 100 times more potent as a vasodilator than as a negative inotrope [17]. In our experience, felodipine should be the preferred calcium channel blocker in SSc-related RP [10].

Prostacyclin is a potent vasodilator that inherits also antiplatelet activity. Intravenous iloprost is widely used synthetic prostacyclin analogue in severe

peripheral ischemia. It is administered at a dose of 0.5ng/kg/min in a 6-hour intravenous infusion. Interestingly, body mass index is suggested to be a predictive factor of drug intolerance, as overweight patients have a 13-fold increased risk of developing adverse effects. Iloprost binds to prostacyclin and prostaglandin E2 receptors with equal affinity. Despite its short half-life, longer clinical activity is observed that lasts weeks after treatment course [18].

Sildenafil is a selective PDE-5 inhibitor that catalyses the hydrolysis of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). The increase in cGMP levels is associated with increase in the level of endogenous NO and induces smooth muscle relaxation and vasodilation [18, 19]. After its initial approval for erectile dysfunction, its properties of vasodilator at micro- and macrovascular level through cGMP-dependent mechanism has been confirmed. It is now also indicated for the treatment of primary and secondary pulmonary hypertension [20]. Sildenafil has been used in different doses for the treatment of RP and digital ulcers in SSc [20, 21]. In a double-blinded, placebo-controlled, Fries et al. (2005) have evaluated the efficacy of sildenafil 50 mg b.i.d. for 4 weeks in 16 patients with secondary RP resistant to treatment. Mean capillary blood flow velocity measured by laser Doppler increased by more than 400% during sildenafil treatment. Significant improvement of symptoms of RP was registered. Improvement and complete healing of digital ulcers were also observed. The treatment was well-tolerated. Other vasodilatory drugs were discontinued before the study entry, while other medications for the treatment of the rheumatic disease remained unchanged during the study [20]. Hachulla et al. (2016) have performed randomised, placebo-con-



Fig. 2A and B. Complete recovery 2 months after treatment with administration of combination of vasodilators and anticoagulant; 3 months after the appearance of the digital necrosis

trolled study in 84 SSc patients to evaluate the efficacy on ischaemic digital ulcers healing of sildenafil 20 mg or placebo, three times daily for 12 weeks. Unexpectedly high healing rate (66%) in the placebo group was observed. However, a significant decrease in the number of digital ulcers were observed at weeks 8 and 12 in the sildenafil group as compared with placebo. Interestingly, analysis of a patient subgroup who received a combination of bosentan and sildenafil has shown significantly shorter period of healing vs patients who received bosentan and placebo. This suggests that the combination of sildenafil and bosentan might have a beneficial effect on the healing of digital ulcers in SSc [21]. Herrick et al. (2011) have observed reduction in the frequency of RP attacks in a double-blind, placebo-controlled study that included 57 SSc patients. Modified-release sildenafil was used at a dose of 100 mg once daily for 3 days followed by modified-release sildenafil 200 mg once daily for 25 days [22].

Among the main functions of the healthy endothelium is prevention of thrombus formation. There is increasing evidence that in SSc with secondary RP, enhanced activation and aggregation of platelets is present. In SSc, platelet activation markers were found to correlate with disease activity and severity [23]. The literature data addressing the therapeutic effect of antiplatelet agents and anticoagulants in SSc-related peripheral vascular syndrome are scarce [24]. We have previously reported personal experience with administration of subcutaneous low-molecular heparin for one month with switching on low-dose aspirin after documented improvement in SSc patients with digital gangrene [10]. Official recommendations about the administration of antiplatelet drugs (e.g., low-dose aspirin, clopidogrel) and anticoagulants (heparin) in the therapeutic protocol of digital ulcers in SSc are absent and their use is based on experts' opinion [25, 26].

CONCLUSION

Successful treatment of severe digital ischemia in SSc is a challenge in rheumatology. However, complete and quick recovery including in cases with digital necrosis with minimal tissue loss could be achieved with close monitoring of the patients, providing complex care with the use of combination pharmacological therapy and local treatment.

Библиография / References

1. Pope JE, Denton CP, Johnson SR et al. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(4):212-26.
2. Quintana-López G, Barahona-Correa JE, Allanore Y. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rev Colomb Reumatol.* 2020;27(S 1):26-35.
3. Zanin-Silva DC, Santana-Gonçalves M, Kawashima-Vasconcelos MY, Oliveira MC. Management of endothelial dysfunction in systemic sclerosis: current and developing strategies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 788250.
4. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Their epidemiology, clinical characteristics, and associated clinical and economic burden. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):299.
5. Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):14-25.
6. Amanzi L, Braschi F, Fiori G et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology.* 2010;49(7):1374-82.
7. Hughes M, Allanore Y, Chung L et al. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):208-21.
8. Guillemin L, Hunsche E, Denton CP et al. Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: Results from the DUO registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(SUPPL.76).
9. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63.
10. Lambova S, Batalov A, Sapundzhiev L, Müller-Ladner U. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis – Frequency, Subtype Distribution and Clinical Outcome. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;9(4):268-73.
11. La Montagna G, Baruffo A, Tirri R et al. Foot involvement in systemic sclerosis: A longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):248-55.
12. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-39.
13. Thompson AE, Shea B, Welch V et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1841-7.
14. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: A double blind randomised study. *Br Med J.* 1989;298(6673):561-4.
15. Lassen E, Frimodt-Møller J, Ahlstrøm F et al. Antihypertensive efficacy and safety of felodipine compared with nifedipine in mild to moderate hypertension. *Curr Ther Res.* 1993;53(6):654-64.
16. Metcalfe MJ, Chan-Wah-Hak NS, Jennings K. The effects of treatment with felodipine as a single agent in coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;61(3):258-61.
17. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine: Experimental pharmacology. In: *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990, 15 Suppl.:S11-16.
18. Sagonas I, Daoussis D. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2589-99.

19. Dishy V, Sofowora G, Harris PA et al. The effect of sildenafil on nitric oxide-mediated vasodilation in healthy men. Clin Pharmacol Ther. 2001;70(3):270-9.
20. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. Circulation. 2005;112(19):2980-5.
21. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: The placebo-controlled SEDUCE study. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1009-15.
22. Herrick AL, Van Den Hoogen F, Gabrielli A et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2011;63(3):775-82.
23. Agache I RM and DL. Platelet activation in patients with systemic scleroderma--pattern and significance. Rom J Intern Med. 2007;45(2):183-91.
24. Denton CP, Howell K, Stratton RJ BC. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(4):499-502.
25. Lambova S, Batalov A, Dobrev H et al. Digital ulcers in systemic sclerosis – how to manage in 2013? Curr Rheumatol Rev. 2013;9(4):274-8.
26. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med. 2016;375(6):556-65.

Постъпил за печат: 27.11.2023 г.

Submitted: 27.11.2023

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Доц. Севдалина Ламбова, дм
e-mail: drlambova@abv.bg

✉ *Correspondence address:*
Assoc. Prof. Sevdalina Lambova
e-mail: drlambova@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА БОЛНА С КРИОПИРИН-АСОЦИИРАН ПЕРИОДИЧЕН СИНДРОМ (MUSCLE-WELLS СИНДРОМ) И СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

В. Решкова, С Монов

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“,
Катедра по ревматология, Медицински университет – София

Резюме. Muscle-Wells синдромът е криопирин-асоцииран периодичен синдром с автозомно-доминантен път на унаследяване. Заболяването има пристъпен ход. Представя се клиничен случай на 34-годишна жена с криопирин-асоцииран периодичен синдром (Muckle-Wells синдром) и системен лупус еритематодес (СЛЕ). Генетично изследване доказва, че жената е хетерозиготен носител на 3-нуклеотидно размножаване на екзон 3 на ген NLRP3 (с.1315_1317dupGCG), с вмъкване на аланин между позициите на 439 и 440 (р.Аla439dup). Описаната мутация е свързана с Muckle-Wells синдром. При болната се изясняват клинични симптоми на СЛЕ с умерено висока активност по SLEDAI = 9 точки (“malar rash”, артрит, левкопения с лимфопения, положителни ANA, anti-dsDNA). Проведе се лечение с methylprednisolone 12 mg дневно, methotrexate 15 mg седмично, colchicin 2 пъти по 0,5 mg дневно. В рамките на 3 месеца се установи частично повлияване на оплакванията без тяхната пълна редукция. В момента болната живее в Германия и се лекува с Anakinra с отличен ефект и нормално качество на живот. Не са намерени други публикации за клинични случаи с връзка между периодичната болест и системно заболяване на съединителната тъкан.

Ключови думи: Muckle-Wells синдром, системен лупус еритематодес

ВЪВЕДЕНИЕ

Muckle-Wells синдромът е криопирин-асоцииран периодичен синдром с автозомно-доминантен път на унаследяване. Заболяването има пристъпен ход. Пристъпите се характеризират с повишена температура, артрит, уртикария, коремна болка. Възможните усложнения при синдрома на Muckle-Wells са сензоневрона глухота и полиорганна амилоидоза тип AA. Мутациите са в NLRP3 (CIAS1) ген, кодиращ криопирин. Този белтък е отговорен за регулацията на продукцията на възпалителни цитокини, специално interleukin (IL)-1 β , свързан със системно възпаление и с разнообразие от автоинфламаторни заболявания, общо означавани като криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS) [1, 2, 3].

Представя се **клиничен случай** на 34-годишна жена с криопирин-асоцииран периодичен синдром (Muckle-Wells синдром) и системен лупус еритематодес (СЛЕ). Първите прояви на болестта започват около 3 месеца след раждането и са наблюдавани от майката и лекуващия педиатър.

Клиничните прояви имат пристъпен характер и се характеризират със:

✓ повишаване на температура до 38-38,5 градуса по Целзий

- ✓ транзиторен артрит в метакарпофалангеални, метатарзофалангеални, глезенни и коленни стави, преминаващ за няколко дни
- ✓ еритемен обрив по тялото и крайниците
- ✓ астено-динамичен синдром
- ✓ чести конюнктивити и намаляване на слуха.

Последват многократни хоспитализации в клиники по ревматология и дерматология. В диференциалнодиагностичен план са обсъждани възпалителноставно заболяване и системно заболяване на съединителната тъкан. Липсата на достатъчно клинични и имунологични критерии отхвърля посочените диагнози. Пристъпите се повтарят през годините. Повлияват се в малка степен от лечение с methylprednisolone, colchicin, metamizol, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). За период от 12 часа симптомите отзвучават и след 2-3 денонощия се появяват отново. Много по-късно, когато болната е на 32 години, е осъществено генетично изследване за периодична болест. То доказва, че жената е хетерозиготен носител на 3-нуклеотидно размножаване на екзон 3 на ген NLRP3 (с.1315_1317dupGCG), с вмъкване на аланин между позициите на 439 и 440 (р.Аla439dup). Описаната мутация е свързана с криопирин-асоцииран периодичен синдром, подвид Muckle-

Wells. Генетичното изследване е направено в Института по лабораторна медицина и генетика на човека в Синген, Германия.

На 34-годишна възраст болната е хоспитализирана в Клиниката по ревматология. Клиничната картина е представена от:

- ✓ повишена температура до 40° C
- ✓ астено-адинамичен синдром
- ✓ артрит
- ✓ дифузен оток на пръстите на ръцете
- ✓ конюнктивит.

Едновременно с това се установява:

- ✓ постепенно намаление на слуха (доказан е двустранен неврит на слуховите нерви)
- ✓ еритемен обрив по лицето с характеристика на "malar rash"
- ✓ синдром на Рейно
- ✓ миалгии и слабост в проксимални групи мускули (фиг. 1).



Фиг. 1. Пристъп на еритемен обрив при болната с Muckle-Wells синдром

От лабораторните изследвания има повишени провъзпалителни показатели: СУЕ 40 mm (норма < 15 mm); С-реактивен протеин 30 g/l (норма < 5 g/l); анемия с ниско серумно желязо и нормален ТЖСК, левкопения с лимфопения, нискостепенна протеинурия 0.32 g/l (< 0.15 g/l). От имунологичния профил се установяват повишени антинуклеарни антитела ANA 1:1280 (норма < 1:80), трикратно положителни анти-dsDNA 68,9; 62,4; 34 U/l (норма < 25 U/l) при отрицателни антитела срещу други антигенни специфичности (рибонуклеопротеини, центромери, миозит-специфични антигени и т.н.). Установени са положителни антифосфолипидни антитела – ACL IgM, IgG, антитела срещу β 2GPI, annexin. Направена е кожно-мускулна биопсия и се получава следният резултат – кожа: перивазални възпалителни инфилтрати, пролиферация на ендотелни клетки в кръвоносните съдове, акантоза; мускул: мононуклеарна клетъчна инфилтрация между мускул-

ните влакна, атрофия на рабдомиоцитите, дегенеративни промени. Хистологичната картина е с характеристика на неспецифичен дерматит. Находката в мускулите може да се свърже с миозит. Направен е лупус банд тест и резултатът е положителен с отлагане на IgM, IgG на дермоепидермалната граница.

В диференциалнодиагностичен план за болната се обсъди:

✓ Периодична болест + Системен лупус еритематодес с умереновисока активност по SLEDAI = 9 точки ("malar rash", артрит, левкопения с лимфопения, положителни ANA, anti-dsDNA)

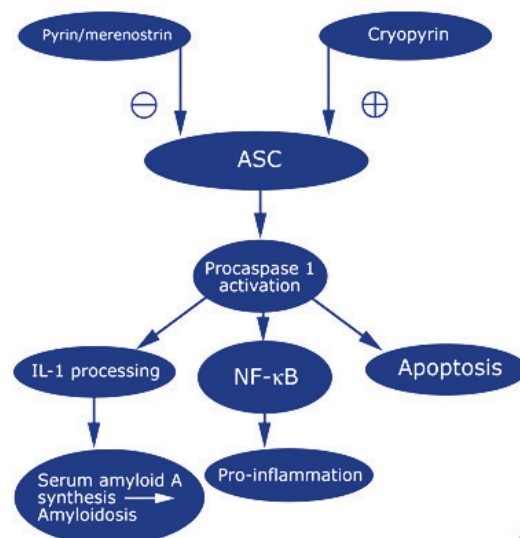
✓ Периодична болест + Системен лупус еритематодес с умереновисока активност по SLEDAI = 9 точки ("malar rash", артрит, левкопения с лимфопения, положителни ANA, anti-dsDNA) + Миозит (проксимална мускулна слабост и хистологични промени в мускулна биопсия).

Проведе се лечение с methylprednisolone 12 mg дневно, methotrexate 15 mg седмично, colchicin 2 пъти по 0,5 mg дневно. В рамките на 3 месеца се установи частично повлияване на оплакванията без тяхната пълна редукция.

В момента болната живее в Германия и се лекува с Anakinra с отличен ефект и нормално качество на живот.

ОБСЪЖДАНЕ

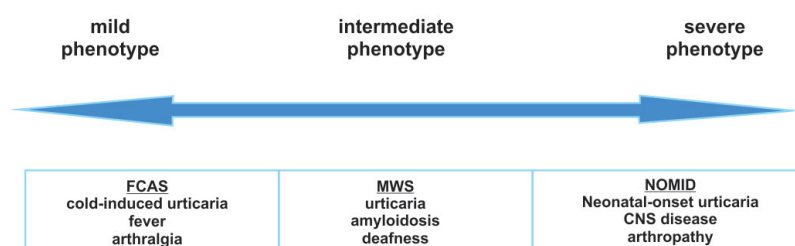
Криопиринът, чрез ASC-протеина, активира каспаза-1 и нуклеарен фактор-каппа- β (NF-каппа- β), което води до освобождаване на различни проинфламаторни цитокини и развитието на автоинфламаторен отговор (фиг. 2).



Фиг. 2. Патогенеза на Cryopyrin-associated Periodic Syndrome

При CAPS (Cryopyrin-associated Periodic Syndrome) се установяват мутации в NOD-домейна на криопирин. Спонтанните тласъци от многоорганно възпаление при тези заболявания се обясняват с повишената продукция на IL-1 β и IL-18. Трите синдрома са FCAS (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), MWS (Muckle-Wells Syndrome), NOMID (Neonatal-onset Multisystemic Inflammatory Dis) [3, 4] (фиг. 3).

Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)



Фиг. 3. Cryopyrin-associated Periodic Syndrome

Клиничната картина на MWS (Muckle-Wells Syndrome) включва:

- Триада – уртикария, глухота, амилоидоза
- Начало – най-често в юношеска възраст
- Пристъпите продължават 24-28 часа
- Има повишена температура
- Уртикарен обрив по тялото и крайниците
- Артралгии, миалгии
- Генерализирана лимфаденопатия
- Рядко серозити
- Острофазова реакция по време на пристъпите
- Амилоидоза [1, 5].

Kineret (Anakinra) by Biovitrum pharmaceuticals е interleukin-1 receptor antagonist – IL-1ra, и показва отлични резултати за лечение на CAPS. Kineret (Anakinra) се инжектира ежедневно подкожно, но не е регистриран от FDA за лечение на CAPS [6, 7, 8].

Arcalyst (Rilonacept) на Regeneron Pharmaceuticals е interleukin-1 blocker, който е одобрен от FDA през 2008 година за лечение на CAPS и MWS за възрастни и деца над 12-годишна възраст [6, 7].

Ilaris (Canakinumab) на Novartis Pharmaceuticals е моноклонално антитяло на interleukin-1-beta, който е одобрен от FDA през 2009 година за лечение на CAPS MWS за възрастни и деца [6, 7].

Ранното и адекватно лечение на автоинфламаторните синдроми с биологични медикаменти

променя значително еволюцията на тези болести и удължава живота на пациентите.

Автоинфламаторни синдроми обединяват всички моногенни болести, медирирани от системата на вродения имунитет. Muckle-Wells Syndrome е моногенен автоинфламаторен синдром. СЛЕ е полигенна автоимунна болест. В основата на автоинфламаторните синдроми стои дисфункция на вродения имунитет или мутации в гени, чиито продукти участват в детекцията на "опасните" сигнали и/или контрола на възпалителния отговор към тези стимули. Публикувани са 21 случая на фамилна средиземноморска треска и СЛЕ, но не и на СЛЕ и Muckle-Wells Syndrome [9].

В този смисъл може да се употреби терминът унаследени периодични фебрилни състояния.

При ревматоиден артрит и системен лупус еритематодес се активират припокриващи механизми на вродения имунитет. Възможно е тези болести да стимулират вродения имунитет и да определят провъзпалителния характер на болестта. Тази теза може да обясни защо се развиват клинични признаци на СЛЕ при вроден автоинфламаторен синдром. Вероятно възпалителната активност на част от ревматичните болести е проява на автоинфламаторни процеси [3].

Извършва се диференциална диагноза с други периодични автоинфламаторни болести, хипергамаглобулинемия D, ювенилна системна амилоидоза, ювенилен хроничен артрит, фамилна средиземноморска треска, болест на Behçet и болест на Still. Необходимо е да се изключат автоимунни болести – васкулит и СЛЕ, които често имат подобна клинична картина [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературата са описани клинични случаи с Muckle-Wells Syndrome. Не са намерени други публикации за клинични случаи с връзка между периодична болест и системно заболяване на съединителната тъкан. От изключителна важност е ролята на NALP3 инфлазомата в патогенезата на възпалителните болести. Патофизиологията на тези състояния помага да се намерят нови терапевтични възможности за пациентите с редки болести.

CLINICAL CASE OF PATIENT WITH CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (MUCKLE-WELLS SYNDROME) AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES

V. Reshkova, S. Monov

Rheumatology Clinic "Sv. Ivan Rilski", Multiprofile University Hospital for Active Treatment,
Departement of Rheumatology, Medical University – Sofia

Abstract. Muckle-Wells syndrome is a cryopyrin-associated periodic syndrome with an autosomal dominant transmission pattern. The disease characterized by episodes of step move. We present a clinical case a woman of 34-years old with cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) and systemic lupus erythematoses (SLE). Patient is a heterozygous carrier of a 3-nucleotide duplication in exon 3 of the NLRP3 gene (c.1315_1317dupGCG), inserting an alanine between amino acid positions 439 and 440 (p.Ala439dup). This mutation is a characteristic with Muckle-Wells syndrome. From the clinical examination she has clinical symptoms of SLE with moderate activity from SLEDAI = 9 points ("malar rash", arthritis, leucopenia with lymphopenia, elevated levels of ANA-antibodys and anti-dsDNA-antibodys). Patient was treatment with methylprednisolone 12 mg daily, methotrexate 15 mg weekly, colchicin 2 time of 0,5 mg daily. Over 3 months patient has partial improvement of symptoms without full reduction. On the moment patient lives in Germany and has treatment with Anakinra with excellent results and good quality of life. In the literature is not found other with connection between cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) and connective tissue disease.

Key words: Muckle-Wells syndrome, systemic lupus erythematoses

INTRODUCTION

Muckle-Wells syndrome is a cryopyrin-associated periodic syndrome with an autosomal dominant transmission pattern. The disease characterized with episodes of fever, arthritis, urticarial rash, arthralgia and abdominal pain. Subsequently, the patient may be found to have progressive sensorineural deafness and multiorgan AA amyloidosis. It is caused by the mutation of the NLRP3 gene (CIAS1), which encodes cryopyrin. It is protein responsible for the regulation of the production of inflammatory cytokines, mainly interleukin (IL)-1 β , which leads to a persistent and uncontrollable systemic inflammation and autoinflammatory diseases cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) [1, 2, 3].

We present a clinical case a woman of 34-years old with cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) and systemic lupus erythematoses (SLE). The first clinical symptoms of the disease started on 3-months old, observed by mother and paediatrician.

Clinical symptoms characterized with episodes of:

- ✓ fever up to 38.5 degrees Celsius
- ✓ arthritis of metacarpophalangeal and metatarsophalangeal joints, ankles, knees, resolve within 1-2 days

- ✓ erythema rash on the body and limbs
- ✓ asthenodynamic syndrome
- ✓ conjunctivitis and sensorineural deafness

Patient has many hospitalisations in the clinic of dermatology and rheumatology. Differential diagnoses include inflammatory joint disease and connective tissue disease. There are no defined diagnostic criteria for confirming diagnosis. The episodes of flair are repeat in the years. Treatment is initially based on methylprednisolone, colchicin, metamizol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Most attacks resolve within 12 hours and repeat every 3 days. On the 32 years old is performed genetic analysis. Patient is a heterozygous carrier of a 3-nucleotide duplication in exon 3 of the NLRP3 gene (c.1315_1317dupGCG), inserting an alanine between amino acid positions 439 and 440 (p.Ala439dup). This mutation is a characteristic with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) type Muckle-wells syndrome. Genetic analysis is performed in Institute of laboratory medicine and human genetics, Singen, Germany.

On the 45-year-old woman is hospitalise in the clinic of rheumatology.

Clinical symptoms characterized with episodes of:

- ✓ fever up to 40 degrees Celsius
- ✓ asthenodynamic syndrome

- ✓ arthritis
- ✓ diffuse oedema of the fingers.
- ✓ At the same time is established
- ✓ sensorineural deafness (neuritis acoustic right and left)
- ✓ "malar rash"
- ✓ Raynaud disease
- ✓ Myalgia's and malaise in proximal muscles on the limbs (Fig. 1).



Fig. 1. Episodes of rash and urticaria in patient Muckle-Wells

Laboratory tests showed increase ESR 40 mm (normal < 15 mm); C-reactive protein 30 g/l (normal < 5 g/l); anaemia with low serum iron, leucopenia with lymphopenia, proteinuria 0.32 g/l (< 0.15 g/l). Immunological tests revealed elevated levels of ANA-antibody's 1:1280 (normal < 1:80), three time examination of elevated levels of anti-dsDNA 68,9; 62,4; 34 U/l (normal < 25 U/l) without negative other ribonucleoproteins. Laboratory tests showed increase ACL IgM, IgG, β 2GPI antibody's, annexin antibody's.

Skin-muscular biopsy it's done. Result from evaluation of the skin present perivascular inflammation, proliferation of the endothelial cells in the vessels, acanthosis. Result from evaluation of the muscle present: mononuclear cells infiltration in the muscular cells, atrophy of the rhabdomyocytes, degenerative changes. Histological examination present nonspecific dermatitis. This result is associated with myositis. Lupus band test it's done and results is positive.

Differential diagnoses include:

- ✓ Autoinflammatory diseases cryopyrin-associated periodic syndromes + SLE with moderate activity from SLEDAI = 9 points ("malar rash", arthritis, leucopenia with lymphopenia, elevated levels of ANA-antibodies and anti-dsDNA-antibodies).
- ✓ Autoinflammatory diseases cryopyrin-associated periodic syndromes + SLE with moderate ac-

tivity from SLEDAI = 9 points ("malar rash", arthritis, leucopenia with lymphopenia, elevated levels of ANA-antibodies and anti-dsDNA-antibodies) + myositis (muscle weakness and histological change in the biopsy)

Patient was treatment with methylprednisolone 12 mg daily, methotrexate 15 mg weekly, colchicin 2 time of 0,5 mg daily. Over 3 months patient has partial improvement of symptoms without full reduction. On the moment patient lives in Germany and has treatment with Anakinra with excellent results and good quality of life.

DISCUSSION

Cryopyrin activate caspase-1 and NF-kappa β leads to inflammatory cytokines and associated with autoinflammatory response (Fig. 2).

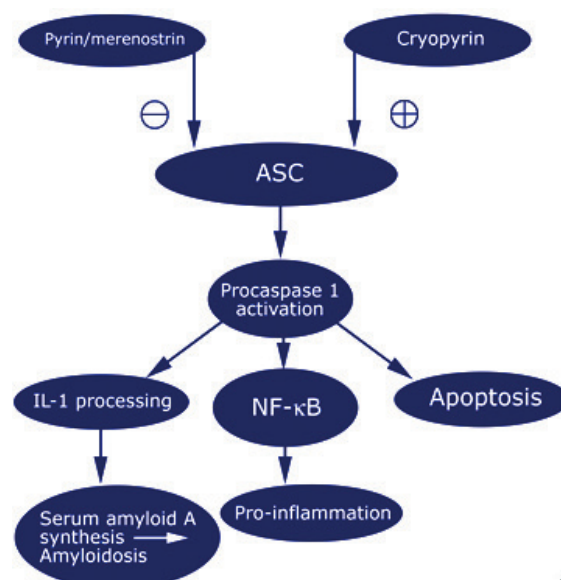


Fig. 2. Pathogenesis of Cryopyrin-associated Periodic Syndrome

Muckle-Wells syndrome is a rare hereditary disease with an autosomal dominant transmission pattern. It is caused by the mutation of the NLRP3 gene (also referred to as CIAS1), which encodes cryopyrin, a protein responsible for the regulation of the production of inflammatory cytokines, mainly interleukin (IL)-1 β , which leads to a persistent and uncontrollable systemic inflammation. There are 3 types of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) of increasing severity: familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome and chronic infantile neurologic, cutaneous, articular (CINCA) syndrome and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) [3, 4] (Fig. 3).

Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)

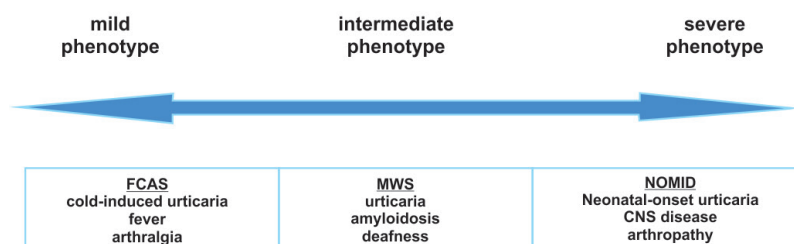


Fig. 3. Cryopyrin-associated Periodic Syndrome

Muckle-Well Syndrome is characterized by:

- Triad – urticarial rash, sensorineural hearing loss, amyloidosis
- Debut – often in adolescence
- Most attacks continue within 24-28 hours
- Intermittent episodes of fever
- Urticarial rash on the body and limbs
- Arthralgia, myalgia
- Generalised lymphadenopathy
- Sometimes with pleuritis
- During the attacks, levels of C-reactive protein may be increased
- Amyloidosis [1, 5].

Kineret (Anakinra) by Biovitrum pharmaceuticals, an IL-1 receptor antagonist, has been used extensively in MWS patients with excellent clinical results. However, it is not currently approved by the FDA for the treatment of MWS or any of the CAPS diseases [6, 7, 8].

Arcalyst (Rilonacept) by Regeneron Pharmaceuticals, an interleukin-1 blocker, was approved by the FDA in 2008 for the treatment of CAPS, including FCAS and MWS, in adults and children 12 and older [6, 7].

Ilaris (Canakinumab) by Novartis Pharmaceuticals, a monoclonal antibody to interleukin-1 beta, was approved by the FDA in 2009 as a treatment for children and adults with CAPS, including FCAS and MWS [6, 7].

Hereditary recurrent febrile syndromes are a group of monogenic diseases and the first to be characterized as autoinflammatory. They are associated with disorders of innate immunity. Muckle-Wells Syndrome is a monogenic disease. SLE is polygenic autoimmune disease. On the basis of the autoinflammatory syndromes standing dysfunction of the innate immunity and mutation of the genes and their products participate in detection of dangerous signals and control of inflammation by the cytokines. Unlike autoimmune

disorders such as systemic lupus erythematosus, in which the disease is caused by abnormalities of the adaptive immune system, people with autoinflammatory diseases do not produce autoantibodies or antigen-specific T or B cells. Instead, the autoinflammatory diseases are characterized by errors in the innate immune system. To our knowledge, there have been only 21 published

cases, including our case, on the coexistence of Familial Mediterranean fever (FMF) and SLE, but no Muckle-Wells Syndrome and SLE [9]. In rheumatoid arthritis and SLE is activated overlap mechanism on innate immunity. It is possible to stimulate innate immunity and to determine proinflammatory character of the disease. So systemic disease is activate innate immunity. This is explicate what many clinical symptoms in SLE exist in autoinflammatory diseases.

Differential diagnoses include other periodic inflammatory disorders such as tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS), juvenile systemic granulomatosis, juvenile idiopathic arthritis, familial Mediterranean fever (FMF), Behçet disease, Still disease. Other autoimmune diseases could also be evoked as hypocomplementemic vasculitis or systemic lupus.

CONCLUSION

In the literature have been published cases with MWS, but no combination of Muckle-Wells Syndrome and systemic disease. Importantly, the NALP3 inflammasome is involved in the pathogenesis of other inflammatory disorders. Understanding the pathophysiology of rare conditions can, therefore, identify potential new therapeutic options for treatment of patients with these relatively common diseases.

Библиография / References

1. Muckle TJ et al. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962; 122: 235-248.
2. Watts RA et al. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: 1184-1187.
3. Shinawi M, Buehler B. Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Medscape*, Updated Jan 11, 2013.
4. Lequerre T. A cryopyrin-associated periodic syndrome with joint destruction. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 709-714.

5. Prost A. Intermittent rheumatism revealing a familial syndrome. Arthritis-urticarian eruptions-deafness: Muckle-Wells syndrome without kidney amylosis [French]. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1976; 43: 201-208.
6. Hawkins PH, Lachmann HG, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 2583-2584. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200306193482523>
7. Rynne M. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 533-534.
8. Mirault T. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1697-1700.
9. Bakir F, Saaed B. Systemic lupus erythematosus and periodic peritonitis (FMF). Br J Rheumatol 1989; 28: 81-82.

Постъпил за печат: 27.11.2023 г.

Submitted: 27.11.2023

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Валентина Решкова, дм, дн
Клиника по ревматология
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
Катедра по ревматология
Медицински университет
ул „Урвич“ 13
1612 София
e-mail: v_reshkova@abv.bg

✉ *Correspondence address:*

Valentina Reshkova, MD, PhD, DSc
Clinic of Rheumatology
UMHAT “Sv. Ivan Rilski”
Departement of rheumatology
Medical University, Sofia
13 Urvich Str.
1612 Sofia, Bulgaria
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка. Задължително е декларирането на конфликт на интереси, както и наличие на финансова обвързаност на изследването и провеждащите го институции.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-4000	200-300	30
Обзор	3000-5000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заклучение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заклучение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин:

– *Статии*: Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Публикации* от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Книги*: Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на *електронни публикации*, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“).

Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници. При цитиране на български източници след изписването на източника на кирилица същият се изписва и на латиница, като заглавието се превежда на английски, а имената на авторите и на изданията или издателствата се транскрибират (напр. *Bulg. sp. psihiatr.* или *Med. i fizk.*).

Илюстративният материал (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, reviews, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established **ethical standards** on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing. Declaring conflict of interests, or lack of such conflict as well as absence or presence of financial association of study and the institutions performing it, is obligatory.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-4000	200-300	30
Review	3000-5000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. **Abstract** contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. **Key words** to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

Original scientific articles necessarily review a unique material according to thoroughly described methods. The format of *Introduction/preface + objective – Materials and Methods – Results – Discussion – Findings/Conclusion* is of a normative character. In the end of the paper, authors can express acknowledgements to individuals or authorities providing intellectual contributions or a material or financial support.

Reviews summarize the contents of a number of sources dedicated to a single subject during a defined period of time. Discussion of authors and text should be in compliance with the thematic and problematic relevancy to the study aim. It is intended to review the experience, current state and trends in a given problem, assess the material by an argued manner and suggest the specific, practicable conclusions and recommendations. A logically linked, consistent narration, without mechanically retelling the sources, is expected. Subtitles are thematic.

Clinical Case Reports consist of Introduction, Clinical Case Description, Discussion and Conclusions. An extended review section is used to demonstrate the significance of the presented case. The telegraphic style with duplication of a case history, is unacceptable.

Short communication genres follow approximately the structure of an original article. **Letters to the editor** discuss a scientific issue, which is unsolved at the time, in a critical manner or consider other papers.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. *Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.*

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– **Articles:** Author(s). The article title. Journal title (abbreviated), year, volume, number (issue) in round brackets, papers (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Papers from an edited book:** Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Books.** Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizkultura, 2019, 8-11.*

– Citation format for *electronic resources* available on the Internet includes also the publication URL and the date you accessed the resource online, besides author(s) and article title.

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author.

When citing Bulgarian sources, after its Cyrillic writing the source should be presented also in Latin, with the title translated in English, while the names of the authors and the journals or publishers should be transliterated (e.g., *Bulg. sp. psihiatr. or Med i fizk.*).

Illustrative material (tables, figures, images) is positioned at the corresponding places within the text with captions and legends. Captions of figures must not be shown within the image. Images with good quality (at least 300 dpi) and appropriate file format (.jpg, .tif) are required. Tables must be presented in an editable format rather than as images.

Specific **abbreviations** used in the text are introduced in round brackets with the first appearance of the entire designation.

Measurement units should follow the SI system.