



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ
Централна медицинска библиотека

РЕВМАТОЛОГИЯ (БЪЛГАРИЯ)

RHEUMATOLOGY (BULGARIA)

Год. XXX ► 2022 ◀ Бр. 4

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

АВТОРСКИ СТАТИИ

- M. S. Al-Hindawi, A. M. Al-Gebori, M. H. M. Alosami.*
Тенасцин С и интерлевкин-17 – повишена регулация
при пациенти с аксиален спондилоартрит3

ОБЗОРИ

- B. Решкова, С. Моноу.* Биомаркери при системен лупус
еритематодес12
- С. Богданова-Петрова, Т. Шивачева, Цв. Георгиев,
П. Петров.* Типове болка при COVID-19 и особености
на патогенетичните молекулни механизми28
- Д. Димов.* Ревматологични аспекти на IgG4-свързаната
болест41

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Р. Ганчева, Ц. Петранова, М. Иванова, И. Шейтанов,
Ат. Кундурджиев, М. Николова, Н. Колева, Р. Стоилов,
Р. Рашков.* Болна със системен лупус еритематодес,
високи рАНСА антитела и терминална бъбречна
недостатъчност57
- Ж. Димова, В. Бояджиева, С. Емин, Н. Стоилов.*
Клиничен случай на пациент с thoracic outlet
syndrome65
- С. Емин, В. Бояджиева, Ж. Димова, Р. Стоилов,
Н. Стоилов.* Ранна диагностика при артериит
на Такаясу74
- Н. Стоилов, С. Емин, Ж. Димова, В. Бояджиева.*
Клиничен случай на пациент с екстраасален
сарком на Юинг86

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- M. S. Al-Hindawi, A. M. Al-Gebori, M. H. M. Alosami.*
Tenascin-C and Interleukin-17 up-regulation in axial
spondyloarthritis patients3

REVIEWS

- V. Reshkova, S. Monov.* Biomarkers in systemic lupus
erythematodes20
- S. Bogdanova-Petrova, T. Shivacheva, Ts. Georgiev,
P. Petrov.* Pain in COVID-19 and features of pathogenetic
molecular mechanisms34
- D. Dimov.* Rheumatological aspects of IgG4-related
disease (IgG4-RD)48

CASE REPORTS

- R. Gancheva, Ts. Petranova, M. Ivanova, I. Sheitanov,
At. Kundurdjiev, M. Nikolova, N. Koleva, R. Stoilov,
R. Rashkov.* A patient with systemic lupus
erythematodes, high pANCA antibodies and
end-stage renal failure61
- Zh. Dimova, V. Boyadzhieva, S. Emin, N. Stoilov.*
Clinical case of a patient with thoracic outlet
syndrome69
- S. Emin, V. Boyadzhieva, Zh. Dimova, R. Stoilov,
N. Stoilov.* Early diagnosis of Takayasu
arteritis80
- N. Stoilov, S. Emin, Z. Dimova, V. Boyadzhieva.*
Case report of a patient with
Ewing's sarcoma90

РЕВМАТОЛОГИЯ 4/2022

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 22.02.2023 г.
Печатни коли 11,75, формат 60 x 90/8
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg
Печат: „Тaurus Адвертайзинг“

RHEUMATOLOGY 4/2022

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 22.02.2023
Printer's sheets 11,75, 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

TENASCIN-C AND INTERLEUKIN-17 UP-REGULATION IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS

M. S. Al-Hindawi¹, A. M. Al-Gebori¹, M. H. M. Alosami²

¹Applied Sciences Department, Applied Chemists Division, University of Technology, 10001 Baghdad – Iraq

²Department of Medicine, Rheumatology Unit, Colleges of Medicine, University of Baghdad, 10001 Baghdad – Iraq

Abstract. Background: Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory, systemic rheumatic condition that mostly affects the axial skeleton. Tenascin-C (TN-C) is a hexameric glycoprotein of considerable size, upregulated in many inflammatory conditions, while Interleukin-17 (IL-17) is a cytokine that plays an important role in SpA symptoms. **Objective:** to examine the serum levels of TN-C and IL-17 in Iraqi axSpA patients and investigate the upregulation between these parameters and the disease characteristics. **Patients and Methods:** Seventy-four axSpA patients and 28 age- and sex-matched controls were studied. Fifty-four patients received a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) and 20 did not. Serum TN-C and IL-17 concentrations were determined using the ELISA technique. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was assessed. For statistical tests, Chi Square, Mann Whitney, Independent Samples T, and Pearson's correlation tests were used. **Results:** Patients mean age was 35.6 ± 0.9 years, 65 males and 9 females, and disease duration was 5.18 ± 0.6 years. 47.4% was smokers, 47% had inflammatory low back pain, and HLA-B27 was present in 91%. Mean BASDAI was 6.1 ± 0.4 in non-TNFi and 2.6 ± 0.3 in those on TNFi. The serum TN-C concentration was significantly increased in patients, especially those on non-TNFi (79 ± 9.6 pg/mL) compared to those on TNFi (69.1 ± 3.2 pg/mL) and control (53 ± 3.9 pg/mL), where ($p = 0.003$) between patients and controls, while no significant differences ($p = 0.21$) were found between TNFi and non-TNFi. Serum IL-17 was significantly elevated in those receiving TNFi (877.9 ± 257 pg/mL) compared to non-TNFi (487.2 ± 234 pg/mL) and control (182.4 ± 36.6 pg/mL), where ($p = 0.033$) between patients and controls, while no significant differences ($p = 0.3$) were found between TNFi and non-TNFi. The TN-C significantly correlated with erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.27$, $p = 0.02$) and with hemoglobin (Hb) concentration ($r = 0.26$, $p = 0.02$). TN-C and IL-17 were non-significantly related ($r = 0.14$, $p = 0.2$). **Conclusions:** AxSpA patients demonstrated high levels of serum TN-C, particularly in those not receiving TNFi, and high IL-17 levels in those receiving TNFi, suggesting that there is an association with tissue injury from the disease and stimulation of immunological and resident tissue cells. Patients who had not received TNFi showed significantly higher disease activity than others.

Key words: axial spondyloarthritis, Tenascin-C, Interleukin-17, BASDAI

INTRODUCTION

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory, systemic rheumatic condition with a wide range of symptoms. The axial skeleton, sacroiliac joint (SIJ) and spine, is mostly affected [1]. In addition to the peripheral joint inflammation, entheses, and low back pain (LBP), axSpA causes extra-musculoskeletal or systemic symptoms [2]. The axSpA refers to patients with structural damage seen on radiographs (radiographic axSpA) commonly known as ankylosing spondylitis (AS) and patients without structural

damage seen on radiographs (non-radiographic axSpA, nr-axSpA) [3]. Nr-axSpA represents an early stage of inflammation while AS represents the progress of the disease [4].

Tenascin-C (TN-C) is a hexameric glycoprotein found in the extracellular matrix, upregulated in many inflammatory conditions. It is the first of the four tenascins (C, W, R, and X) in the tenascin family, and its expression pattern is unique [5,6]. The structure of TN-C subunits contains four regions: N-terminal, epidermal growth factor – like repeats, fibronectin type III

-like repeats, and C-terminal globular fibrinogen (gFG) domain [7]. The elevation of TN-C has been associated with persistent inflammation in many disorders like rheumatoid arthritis (RA), malignancies, psoriatic arthritis (PsA), asthma, fibrosis, and systemic lupus erythematosus (SLE) [6, 8]. In addition, TN-C levels are elevated in children who have enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis (JIA) and many of them develop AS later. TN-C is released when the joint is infected or traumatically injured, although it does not exist in mature healthy cartilage [9]. TN-C expression is temporary, and tissue levels revert to normal when tissue healing is completed. Through a variety of mechanisms, TN-C promotes both adaptive and innate immune responses in arthritic joints. TN-C's C-terminal gFG induces the pro-inflammatory cytokines and chemokines release in autoimmune disease patients such as RA [10], which increases the risk of osteoporosis around the afflicted joint, erosive synovitis, bone damage, and cartilage deterioration [11, 12].

Interleukin (IL)-17 is produced by T-helper 17 (Th17) cells [13], although it can also be produced by tissue-resident memory cells, natural killer T cells, mucosal-associated invariant T cells, T-cytotoxic 17 cells, mast cells, and neutrophils. Multiple cell types are affected by the IL-17 signal, which also triggers the production of pro-inflammatory mediators such as tumor necrosis factor (TNF), colony-stimulating factors, IL-1, and IL-6 [14, 15]. The significant role of IL-17 in SpA symptoms is in increasing the expression of genes associated with inflammation in target cells, including fibroblasts and keratinocytes, which causes an increase in the synthesis of cytokines, chemokines, and other mediators linked to the joints, skin, and entheses by enhancing TNF. There is evidence of decreased disease activity seen with IL-17 inhibitors in AS, psoriasis, and PsA [16].

In this research, we aimed to find serum levels of TN-C and IL-17 and then investigate the association and effects of these parameters in patients with axSpA treated or not with TNF inhibitors (TNFi).

MATERIALS AND METHODS

Study design

The study was a case-control study, in which seventy-four patients with axSpA treated at Baghdad Teaching Hospital were included. Fifty-four had previously been treated with Etanercept, which is a TNFi treatment, and 20 had never been treated with a TNFi. Twenty-eight age- and sex-matched healthy control subjects were also considered. Blood samples were taken, separated into gel and EDTA tubes, centrifuged for 20 min, and subsequently frozen at -20°C .

The samples were obtained under the approval of the University of Technology (UOT) Human Research Ethics committee and the study was done in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles (2013).

Inclusion criteria

The inclusion criteria were a diagnosis of axSpA in accordance with the Assessment of Spondylarthritis International Society (ASAS) [17] at Baghdad Teaching Hospital, divided according to treatment, and all patients were older than 18 years. Informed consent was obtained from all patients involved in the study.

Exclusion criteria

According to the exclusion criteria, all individuals who have a history of malignancies, thyroid diseases, cardiovascular problems, and one or more additional autoimmune diseases such as RA, SLE, PsA, diabetes mellitus, etc., were excluded. Furthermore, pregnant or lactating women were also excluded.

Study tests

Laboratory investigations included complete blood count, liver function tests (serum alanine transaminase and aspartate transaminase), renal function tests (blood urea nitrogen and serum creatinine), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) genotyping. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was assessed [18].

The sandwich ELISA technique was employed to measure the human serum TN-C (Cat. No.: MBS2703991; MyBioSource, USA) and IL-17 (Cat. No.: MBS764076; MyBioSource, USA), which utilizes a purified particular antibody to capture antigen from serum raising its specificity and sensitivity.

Statistical analysis

For data analysis, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26 was utilized. Results were presented as number, percentage, median interquartile range (IQR), and mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Mann Whitney, Chi Square, and Independent Samples T tests were utilized to compare data. The Pearson's correlation test was considered. Significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Main results and characteristics

The mean age of 74 cases was 35.6 ± 0.9 years and there were 65 males and 9 females with 5.18 ± 0.58 years disease duration, 47.4% of patients were smokers, 47% had inflammatory LBP, and HLA-B27

was present in 91%. The demographic distribution of the patients is presented in table 1.

Table 1. Patients demographic distribution

Characteristics	Patients n = 74
	Median (IQR)
Age	36.5 (28.75-41)
BMI	26.675 (24.385-29.328)
ESR (mm in 1st hour)	14 (8-32.5)
BASDAI	2.85 (1.2-5.8)
Disease duration (years)	5.18 ± 0.6
Gender	n (%)
Male	65 (88)
Female	9 (12)
Clinical parameters	n (%)
Inflammatory back pain	35 (47)
HLA-B27 genotype	67 (91)
Treatment	n (%)
bDMARD (TNFi)	54 (73)
No treatment (non- TNFi)	20 (27)
Smoking	n (%)
Smoker	36 (48)
Non-smoker	38 (52)

HLA-B27: human leukocyte antigen B27, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, TNFi: tumor necrosis factor inhibitor, BMI: body mass index, ESR: erythrocyte sedimentation rate, bDMARD: biological disease modifying anti-rheumatic drug, IQR: interquartile range.

The characteristics of the patients receiving TNFi or not and the control are presented in table 2, and results showed a significant changes between axSpA patients and healthy control in TN-C with $p = 0.003$, IL-17 with $p = 0.033$, ESR with $p = 0.017$, and hemoglobin (Hb) with

$p = 0.004$ levels in the other hand between TNFi and non-TNFi there are no significant differences in TN-C, IL-17, and Hb levels but the significant differences was in ESR with $p < 0.001$ and disease activity as BASDAI with $p < 0.001$. Other parameters such as age, BMI, AST, ALT, BUN, and creatinine have shown no significant differences between groups.

Gender and smoking differences

Gender differences between patients in TN-C, IL-17, ESR, BASDAI and disease duration are presented in table 2. There were no significant differences either in smokers and non-smoking patients nor between males and females, but an increase in TN-C and IL-17 towards female's samples.

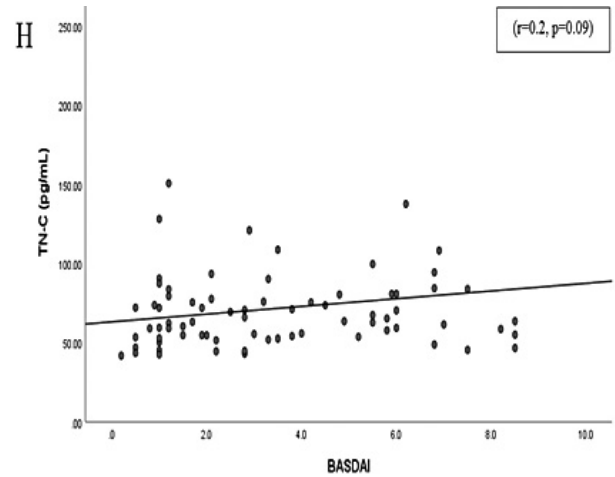
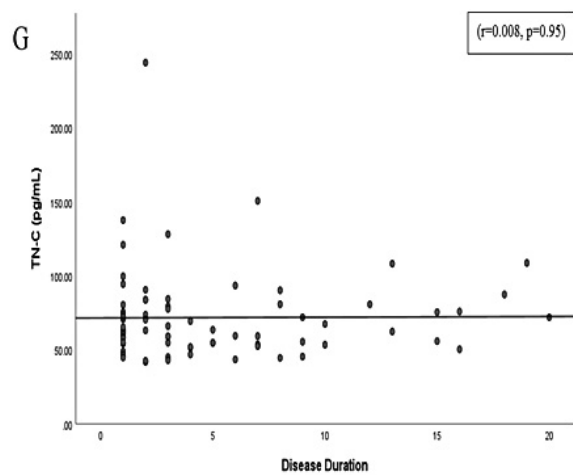
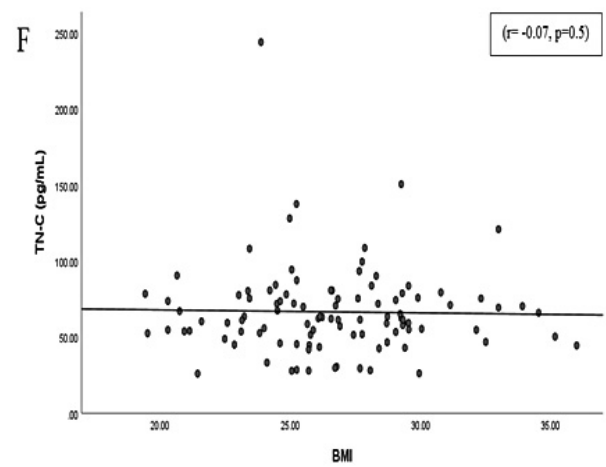
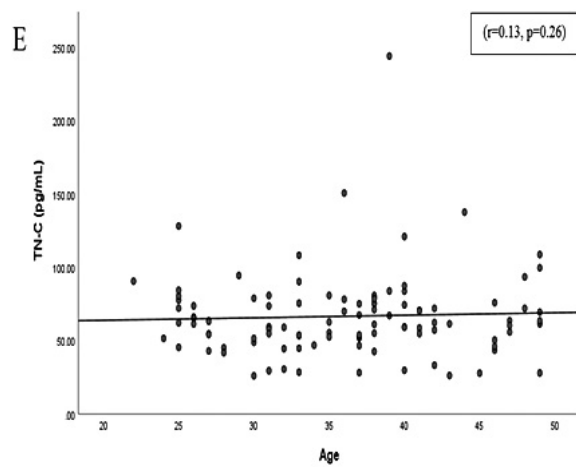
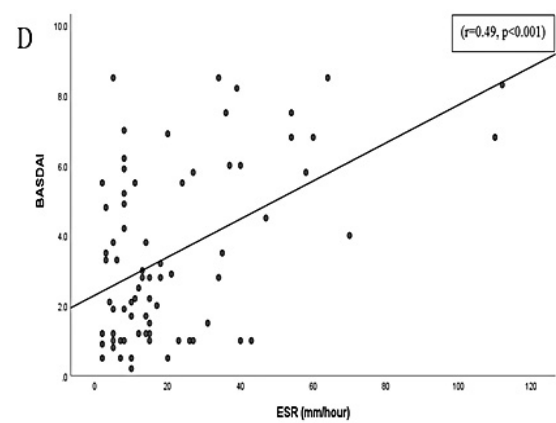
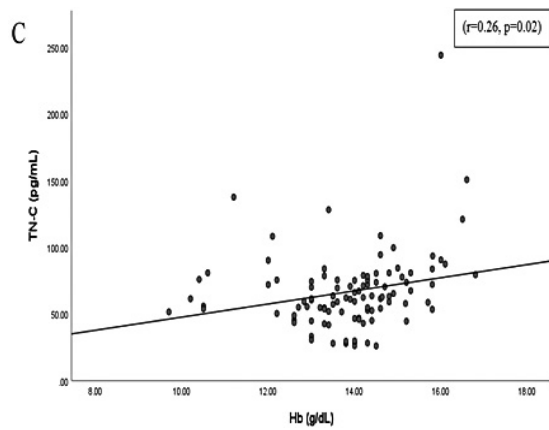
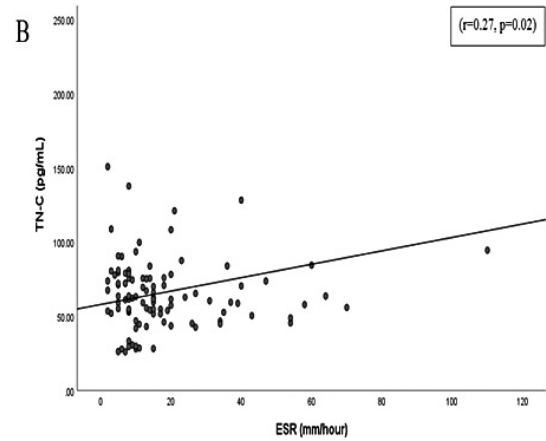
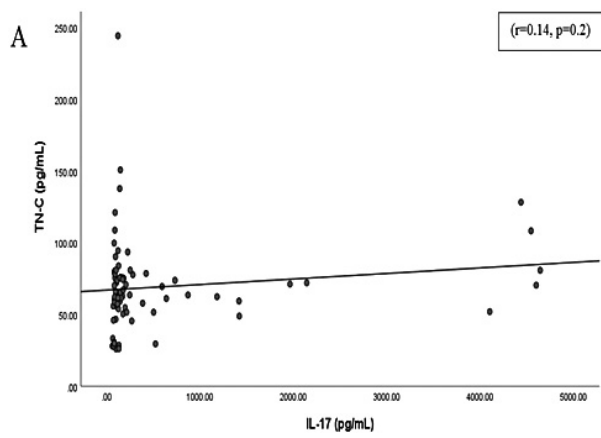
Correlation test results

Correlation results between TN-C and IL-17 concentration with the characteristics of patients are illustrated in figure 1. TN-C and IL-17 were non-significantly related ($r = 0.14$, $p = 0.2$). TN-C has a significant correlation with ESR and Hb ($r = 0.27$, $p = 0.02$) ($r = 0.26$, $p = 0.02$) respectively. BASDAI and ESR showed a strongly significant correlation ($r = 0.49$, $p < 0.001$). TN-C has a non-significant relation with age ($r = 0.13$, $p = 0.26$), BMI ($r = -0.07$, $p = 0.5$), disease duration ($r = 0.008$, $p = 0.95$), and BASDAI ($r = 0.2$, $p = 0.09$). IL-17 has a non-significant relation to age ($r = -0.04$, $p = 0.77$), BMI ($r = 0.007$, $p = 0.96$), disease duration ($r = 0.016$, $p = 0.25$), BASDAI ($r = 0.03$, $p = 0.86$), ESR ($r = -0.05$, $p = 0.73$), and Hb ($r = -0.11$, $p = 0.4$).

Table 2. The characteristics of axial spondyloarthritis (axSpA) patients receiving or not receiving anti-tumor necrosis factor inhibitors and healthy control

Factor mean ± SEM or n(%)	AxSpA (n = 74)	Control (n = 28)	p	TNFi (n = 54)	non-TNFi (n = 20)	p
Male:female	65:9 (7.2:1)	24:4 (6:1)	0.77	46:8 (5.8:1)	19:1 (19:1)	0.25
Age (years)	35.6 ± 0.9	37.3 ± 1.3	0.304	35.4 ± 1.05	36.1 ± 1.5	0.74
Disease duration (years)	5.18 ± 0.6	–		6.44 ± 0.7	1.75 ± 0.45	< 0.001
BMI	26.98 ± 0.43	25.7 ± 0.5	0.088	26.98 ± 0.5	26.98 ± 0.8	0.99
Smoking	36 (48.6)	10 (35.7)	0.24	27 (50)	9 (45)	0.7
BASDAI	3.5 ± 0.3	–		2.6 ± 0.3	6.1 ± 0.4	< 0.001
Hb (g/dL)	14.1 ± 0.16	13.2 ± 0.25	0.004	14 ± 0.2	14.5 ± 0.2	0.17
ESR (mm/1st)	21.96 ± 2.6	11.5 ± 0.94	0.017	16.1 ± 2	38.6 ± 7.2	< 0.001
AST (U/L)	23.6 ± 1.2	21.4 ± 1.2	0.32	22.2 ± 1.3	27.2 ± 2.9	0.07
ALT (U/L)	27.4 ± 2.0	24.6 ± 1.0	0.4	26.9 ± 2	29 ± 5.2	0.64
BUN (mg/dL)	26.5 ± 0.8	25.9 ± 1.3	0.7	26.2 ± 0.9	27.1 ± 1.5	0.63
Creatinine (mg/dL)	1.04 ± 0.24	0.75 ± 0.03	0.5	1.1 ± 0.3	0.8 ± 0.03	0.51
TN-C (pg/mL)	71.8 ± 3.5	53.04 ± 3.8	0.003	69.1 ± 3.2	79 ± 9.6	0.21
IL-17 (pg/mL)	727.6 ± 182.4	182.4 ± 36.6	0.033	877.9 ± 257	487.2 ± 234	0.3
HLA-B27	67 (91)	–	–	54 (100)	13 (65)	< 0.001

TN-C: tenascin-C, IL-17: interleukin-17, axSpA: axial spondyloarthritis, BMI: body mass index, TNFi: tumor necrosis factor inhibitor, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, Hb: hemoglobin, ESR: erythrocyte sedimentation rate, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, BUN: blood urea nitrogen. Significant values at $p \leq 0.05$ are in bold.



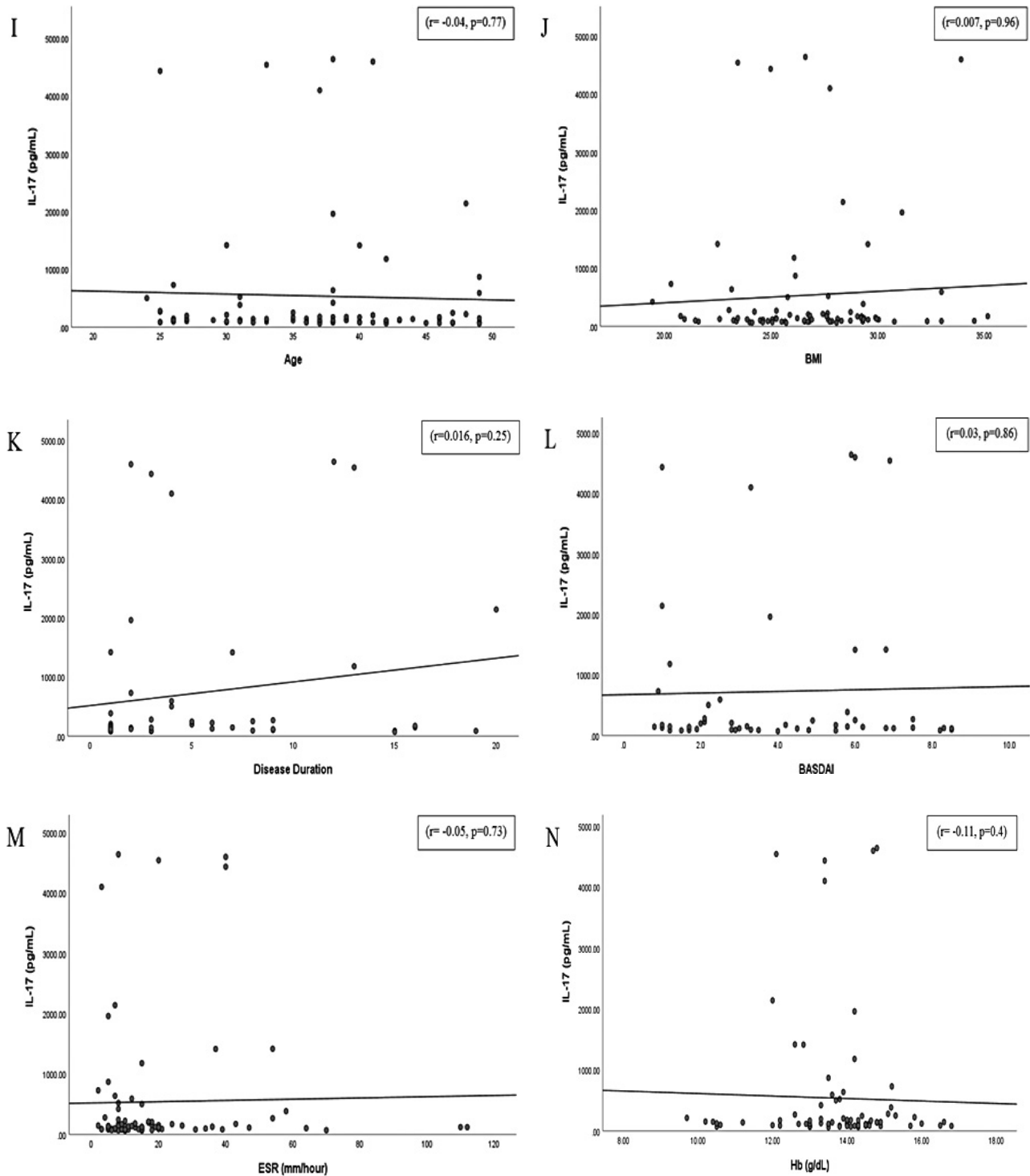


Figure 1. Correlation results between TN-C and IL-17 concentration with the characteristics of patients. (A) Correlation between TN-C and IL-17 ($r = 0.14$, $p = 0.2$). (B) between TN-C and ESR ($r = 0.27$, $p = 0.02$). (C) between TN-C and Hb ($r = 0.26$, $p = 0.02$). (D) between BASDAI and ESR ($r = 0.49$, $p < 0.001$). (E) between TN-C and age ($r = 0.13$, $p = 0.26$). (F) between TN-C and BMI ($r = -0.07$, $p = 0.5$). (G) between TN-C and disease duration ($r = 0.008$, $p = 0.95$). (H) between TN-C and BASDAI ($r = 0.2$, $p = 0.09$). (I) between IL-17 and age ($r = -0.04$, $p = 0.77$). (J) between IL-17 and BMI ($r = 0.007$, $p = 0.96$). (K) between IL-17 and disease duration ($r = 0.016$, $p = 0.25$). (L) between IL-17 and BASDAI ($r = 0.03$, $p = 0.86$). (M) between IL-17 and ESR ($r = -0.05$, $p = 0.73$). (N) between IL-17 and Hb ($r = -0.11$, $p = 0.4$).

Table 3. Gender and smoking differences between axial spondyloarthritis patients

Parameter	Gender differences		P	Smoking differences		p
	Male (n = 65)	Female (n = 9)		Smoke (n = 36)	No smoke (n = 38)	
TN-C (pg/mL)	69.27 ± 3.68	90.08 ± 9.8	0.052	71.39 ± 6.1	72.18 ± 3.7	0.9
IL-17 (pg/mL)	653.16 ± 177.7	1083.47 ± 643.8	0.38	835.72 ± 335.1	654.43 ± 209.1	0.6
ESR (mm/1st h)	21.66 ± 2.85	24.11 ± 7.08	0.76	22.97 ± 4.6	21.03 ± 2.8	0.7
BASDAI	3.36 ± 0.3	4.7 ± 0.9	0.13	3.503 ± 0.42	3.55 ± 0.4	0.9
Hb	14.39 ± 0.14	11.97 ± 0.37	< 0.001	14.72 ± 0.15	13.504 ± 0.23	< 0.001

TN-C: tenascin-C, IL-17: interleukin-17, ESR: erythrocyte sedimentation, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index. Significant values at $p \leq 0.05$ are in bold.

DISCUSSION

The serum TN-C and IL-17 concentrations were higher in axSpA patients, including both TNFi and non-TNFi groups, compared to the control. Additional laboratory testing outcomes, such as liver and renal function tests, showed a non-significant change between the patient groups compared to the control.

The expression of TN-C is linked to tissue damage and is activated by a variety of stressors, involving physical pressure, pro-inflammatory mediators, human growth hormone, hypoxia, and reactive oxygen species [19]. TN-C elevation in the serum is considered unspecific and associated with tissue injury as well as the stimulation of immunological and resident tissue cells [20]. In addition, the ability of TN-C to stimulate a pro-inflammatory cytokines production linked to axSpA pathogenesis, such as TNF and IL-17, is supposed to be related to the gFG domain in TN-C that binds to toll-like receptor 4 on monocytes, macrophages, and dendritic cells [21]. In an arthritic animal model, TN-C instillation intraarticularly was shown to induce synovial inflammation, in contrast to mice lacking TN-C, which showed rapid joint inflammation resolution and disease severity were reduced; this supports the findings that TN-C elevation can stimulate pro-inflammatory pathways [22]. Also, as a part of its mechanism, TN-C may bind to several cell surface receptors, such as heparan sulfate proteoglycans and integrins, to modify cytoskeletal organization and cell spreading in arthritic joint diseases [23]. Since TN-C is a key driver of new bone formation and our study's findings showed increased levels in non-TNFi patients, targeting TN-C may provide an alternative strategy for patients with high disease activity due to delayed diagnosis or whose bone remodeling process has already begun, making it no longer adequate to just stop the inflammation [24].

The current study results of IL-17 levels support findings presented in previous studies [25, 26] reporting an increased serum IL-17 in patients with axSpA.

The elevation of IL-17 in this study might be due to the presence of the HLA-B27 genotype that most patients seem to have, especially in the TNFi group, which is related to Th17 activation, the primary IL-17 source [27]. Furthermore, higher numbers of IL-17-producing Th17 cells have previously been observed in SpA animal models in patients with long disease duration [28], and there is evidence that many patients who appeared to have reduced disease activity after using anti-TNF medications still exhibited high Th17 cell percentages [29]. This may explain the elevation of IL-17 levels in the TNFi group with a longer duration in comparison to the non-TNFi group, even if there is non-significant difference. It is probable that IL-17 has emerged as an immunological actor in the lack of bone regeneration in axSpA patients, which has the effect of suppressing bone regeneration by being involved in the processes that cause bone loss in those patients [30]. Given this propensity and the fact that the pathway of IL-17 plays a substantial role in axSpA development, it suggests that IL-17 may be a potential target to reduce inflammation more than TNF [31, 32] or can utilize anti-IL-17 if TNFi fails [33]. IL-17, TNF, and IL-22 inflammatory cytokines can stimulate fibroblasts to create high levels of TN-C. The limited pharmacological activity of antibodies that neutralize a particular cytokine on the radiographic progression of individuals with AS can be explained by the fact that several inflammatory cytokines can cause TN-C formation [8].

High levels of circulating TN-C may indicate significant joint tissue degradation and damage through a variety of pathways, suggesting that elevated serum TN-C may be both a cause and a result of active erosion in joints not only in axSpA but even in other rheumatic diseases such as RA [10]. By activating receptors on the bone marrow dendritic cells' surface and inducing signal transduction pathways that culminate in de novo cytokine synthesis and secretion, TN-C may trigger the manufacture of components specific for Th17 lymphocyte polarization

during inflammation. TN-C has a pro-inflammatory effect and is expressed frequently in inflammatory tissues and lymphoid organ zones that perform T cell-dependent activities and promote T cell differentiation and activation not just in lymphoid tissues but also in inflammatory regions [23, 34]. That tendency leads to increased IL-17 production [35] and a subset of IL-17-producing Th17 cells, a key player in the induction of autoimmune tissue damage [36].

In Iraqi patients, disease activity represented by BASDAI was shown to be higher in axSpA patients who had not received TNFi treatment. This may indicate the therapeutic significance of TNFi treatment on axSpA patients in the long-term use, especially on the SIJ and spine [37]. Additionally, there is a highly significant rise in disease duration between patient groups, which is related to the fact that the majority of patients with non-TNFi were recently diagnosed (newly diagnosed), and was confirmed by the existence of a highly significant increase in ESR towards the non-TNFi group. Since ESR is one of the most helpful indicators for monitoring the progression of inflammatory disease activity and it is associated with clinical responses to TNFi treatment, this may explain the significant correlation between ESR and BASDAI as mentioned in the results [38,39]. However, patients with axSpA had significantly higher Hb results than healthy controls, and since anemia often occurs with the onset of inflammatory disorders [40], that result was unexpected. The elevated Hb levels may be related to smoking differences, as smoking patients appear to have high Hb levels, which is consistent with previous research that linked smoking and elevated Hb levels [41]. Additionally, it was observed that the biological therapy etanercept that the TNFi group was treated with had an effect on rising Hb levels over time [42].

In the current study, results of the gender differences revealed that the means of TN-C, IL-17, ESR, and BASDAI were non-significant differences between males and females, in spite of the evidence in a previous study that male patients with axSpA have more radiological damage than females [43]. However, there was an increase in female IL-17 levels and that was unexpected since previous studies [43, 44] observed that serum IL-17 concentrations were lower in females compared to males. On the other hand, there was a slight increase in females' TN-C levels mean with a p-value that was close to significant, but to demonstrate whereas this might be a woman's sex indicator in axSpA, a larger research with more data is required. Smoking difference results also showed a non-significant difference be-

tween smoking and non-smoking patients, although the clinical response to TNFi treatment is expected to be reduced in current smokers and axSpA patients [45].

According to the findings, TN-C and ESR significantly correlate, which agrees with previous studies [9, 46]. TN-C also showed a significant correlation with Hb that agreed with others [47].

There are several limitations in this study that may be discovered, including the small number of patients with negative HLA-B27, so we could not make a comparison on this parameter. In addition, radiological information for patients was not collected. Further studies with a larger number of participants are recommended to indicate gender differences in TN-C levels in axSpA patients.

CONCLUSIONS

Patients with axSpA demonstrated high levels of serum TN-C concentrations compared to the control group, particularly in those not receiving TNFi, although there are no significant differences between TNFi and non-TNFi groups, suggesting that there is an association with tissue injury from the disease as well as the stimulation of immunological and resident tissue cells. There were also elevated patient's serum IL-17 levels compared to the control group, although there were no significant differences between TNFi and non-TNFi groups, suggesting that it's because of the presence of the HLA-B27 genotype that most patients seem to have, which is related to Th17 activation. Disease activity was significantly higher in axSpA patients who had not received TNFi treatment.

Acknowledgment: *The authors thank the International Center for Research and Development (ICRD) and Hia medical lab that providing laboratory facilities and analysis devices.*

Conflict of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*

References

1. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32971-X.
2. Sakr BR, Mohamed HE, Effat DA. Relationship of adherence to treatment with disease activity, physical function, quality of life, treatment satisfaction and beliefs in axial spondyloarthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2022;44(3):191-195. DOI:10.1016/j.ejr.2021.12.001.

3. Navarro-Compán V. An update on diagnosis and classification of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(8):1-7. DOI:10.1007/s11926-019-0838-5.
4. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name?. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:18-24. DOI:10.1093/rheumatology/keaa422.
5. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, et al. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(19):3175-3199. DOI:10.1007/s00018-011-0783-6
6. Zuliani-Alvarez L, Marzeda AM, Deligne C, et al. Mapping tenascin-C interaction with toll-like receptor 4 reveals a new subset of endogenous inflammatory triggers. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-4. DOI:10.1038/s41467-017-01718-7.
7. Chiquet M. Tenascin-C: From discovery to structure-function relationships. *Front Immunol*. 2020;11:611789. DOI:10.3389/fimmu.2020.611789.
8. Li Z, Chen S, Cui H, et al. Tenascin-C-mediated suppression of extracellular matrix adhesion force promotes entheseal new bone formation through activation of Hippo signalling in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):891-902. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220002.
9. Gupta L, Bhattacharya S, Aggarwal A. Tenascin-C, a biomarker of disease activity in early ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1401-1405. DOI:10.1007/s10067-017-3938-5.
10. Page TH, Charles PJ, Piccinini AM, et al. Raised circulating tenascin-C in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):1-9. DOI:10.1186/ar4105.
11. Al-Gebori AM, Alosami MH, Al-Hashimi NH. Prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency and some biochemical parameters in Iraqi patients with rheumatoid arthritis and their associations with disease activity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2020;13(4):132-136. DOI:10.22159/ajpcr.2020.v13i4.36759.
12. Al-Hashimi NH, Al-Gebori AM, Alosami MH. Evaluation of the Human Pulmonary Activation-Regulated Chemokine (CCL18/PARC) and Alkaline Phosphatase (ALP) Levels in Iraqi Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iraqi J Sci*. 2020;26:713-719. DOI:10.24996/ijss.2020.61.4.1
13. Sulaiman GM, Al-ansari RF, Al-Gebori AM, et al. Serum Levels of Interleukin 10, Interleukin 17A, and Calcitriol in Different Groups of Colorectal Cancer Patients. *Jordan J Biol Sci*. 2022;15(1):75-81. DOI:10.54319/jjbs/150110.
14. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23–IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(12):747-757. DOI:10.1038/s41584-019-0294-7.
15. Torgutalp M, Poddubnyy D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(7):631-641. DOI:10.1080/14712598.2019.1605352.
16. Elsayed EK, El-Saadany HM, Elfar NN, et al. Association of interleukin-17 with peripheral spondyloarthropathic changes detected by musculoskeletal ultrasound in psoriatic patients. *Egypt Rheumatol*. 2020;42(4):303-307. DOI:10.1016/j.ejr.2019.04.011
17. 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. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. DOI:10.1136/ard.2009.108233.
18. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?. *Rheumatology*. 1999;38(9):878-882. DOI:10.1093/rheumatology/38.9.878.
19. Udalova IA, Ruhmann M, Thomson SJ, et al. Expression and immune function of tenascin-C. *Crit Rev Immunol*. 2011;31(2):115-145. DOI:10.1615/CritRevImmuno.v31.i2.30
20. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(3):287-310. DOI:10.1007/s12079-009-0075-1.
21. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med*. 2009;15(7):774-780. DOI:10.1038/nm.1987.
22. Bubová K, Prajzlerova K, Hulejova H, et al. Elevated tenascin-C serum levels in patients with axial spondyloarthritis. *Physiol Res*. 2020;69(4):653-660. DOI:10.33549/physiolres.934414.
23. Ruhmann M, Piccinini AM, Kong PL, et al. Endogenous activation of adaptive immunity: tenascin-C drives interleukin-17 synthesis in murine arthritic joint disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2179-2190. DOI:10.1002/art.34401.
24. Van Mechelen M, Lories R. Tenascin-C, a novel target to inhibit new bone formation in axial spondyloarthritis, linked with inflammation, mechanical strain and tissue damage. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):823-824. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220443
25. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, et al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine*. 2007;74(3):304-305. DOI:10.1016/j.jbspin.2006.11.005.
26. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):269-273. DOI:10.1007/s10067-010-1647-4.
27. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2633-2643. DOI:10.1002/art.24763.
28. Glatigny S, Fert I, Bleton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondyloarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):110-120. DOI:10.1002/art.33321.
29. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1647-1656. DOI:10.1002/art.24568.
30. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunol Lett*. 2018;196:52-62. DOI:10.1016/j.imlet.2018.01.014.
31. van der Heijde D, Wei JC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
32. Akiyama S, Sakuraba A. Distinct roles of interleukin-17 and T helper 17 cells among autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100-104. DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100104.
33. Boyadzhieva V, Stoilov N, Geneva-Popova M, et al. New therapeutic options for the treatment of ankylosing spon-

- dylitis. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2022;30(2):85-101. DOI: 10.35465/30.2.2022.pp85-101.
34. Momčilović M, Stamenković V, Jovanović M, et al. Tenascin-C deficiency protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2017;302:1-6. DOI:10.1016/j.jneuroim.2016.12.001.
 35. Taams LS, Steel KJ, Srenathan U, et al. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):453-466. DOI:10.1038/s41584-018-0044-2.
 36. Machino-Ohtsuka T, Tajiri K, Kimura T, et al. Tenascin-C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation. *J Am Heart Ass*. 2014;3(6):e001052. DOI:10.1161/JAHA.114.001052.
 37. Boers N, Michielsens CA, Van Der Heijde D, et al. The effect of tumour necrosis factor inhibitors on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2019;58(11):1907-1922. DOI:10.1093/rheumatology/kez363.
 38. Huang Y, Deng W, Zheng S, et al. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol*. 2018;57:43-46. DOI:10.1016/j.intimp.2018.02.008.
 39. Brown MA, Li Z, Cao KA. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):448-463. DOI:10.1038/s41584-020-0450-0.
 40. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(1):40-50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
 41. Shah BK, Nepal AK, Agrawal M, et al. The effects of cigarette smoking on hemoglobin levels compared between smokers and non-smokers. *Suns Tech Coll*. 2012;1(1):42-44. DOI: 10.3126/stcj.v1i1.7985.
 42. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2055-2061.
 43. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-689. DOI:10.1002/art.39464.
 44. Rusman T, van Bentum RE, Van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology*. 2020;59:iv38-46. DOI:10.1093/rheumatology/keaa543.
 45. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):532-539. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-205133.
 46. Shukla A, Gaur P, Aggarwal A. Tenascin-C levels, a toll-like receptor 4 ligand, in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Rheumatol*. 2015;42(5):891-896. DOI:10.3899/jrheum.141365.
 47. Riedl S, Tandara A, Reinshagen M, et al. Serum tenascin-C is an indicator of inflammatory bowel disease activity. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16(5):285-291. DOI:10.1007/s003840100312.



Correspondence address:

Mohammed Salah Al-Hindawi

Baghdad, Iraq.

phone number: +9647516313825

e-mail: Mohammed.S.AlHindawi@uotechnology.edu.iq

ORCID ID: 0000-0003-1487-5943

ОБЗОРИ
REVIEWS

БИОМАРКЕРИ ПРИ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

В. Решкова, С. Монов

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
Медицински университет – София

Резюме. Биомаркерът е генетичен, биологичен, биохимичен или молекулярен параметър, чиито промени корелират с патогенезата и проявите на заболяването и може да бъде оценен качествено или количествено в лаборатории. Биомаркерите се използват за диагностика, оценка на активността и разбирането на патогенезата на системен лупус еритематозус (СЛЕ). Биомаркерите при СЛЕ условно се разделят на маркери за генетично предразположение, маркери за диагноза и маркери за болестна активност. Последните генетични проучвания са фокусирани върху корелацията на СЛЕ (чувствителност, спектър на заболяването и тежест) с полиморфизми на хипотетични кандидат-гени. Те включват гени, кодиращи свързващ-маноза лектин (MBL), цитокини (напр. IL-6, IL-10, IL-21, TNF- α и остеоопонтин), хемокини (напр. MCP-1), цитокинови рецептори/антагонисти (тип II TNF- α рецептор и IL-1-рецепторен антагонист), Fc γ рецептори (напр. Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa и Fc γ RIIIb), IFN α , програмиращ апоптозата протеин-1 (PD-1 или PDCD-1) и други рецептори на клетъчната повърхност (цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) в патогенезата на СЛЕ. Маркерите за диагноза са анти-dsDNA, свързан с еритроцитите C4d/Erythrocyte-CR1 и свързани с тромбоцити C4d. Маркерите за болестна активност са фактори на комплемента, цитокини, разтворими цитокинови рецептори IL-2R, TNFR, IL-1Ra, разтворими молекули на клетъчната повърхност – BLyS (BAFF), CD27, CD154, маркери за ендотелна дисфункция – sICAM, sVCAM, тромбомодулин, циркулиращи ендотелни клетки, острофазови протеини – CRP, феритин. Предстои изследване на биомаркери при болни със СЛЕ в Клиниката по ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София, България. То ще даде точен отговор на много въпроси – правилно поставяне на диагноза, идентифициране и прогнозиране на началото или края на обострянето на заболяването, клинична оценка на болестта и правилен терапевтичен подход.

Ключови думи: биомаркер, СЛЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е хронично, автоимунно, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан. СЛЕ засяга по-често женския пол (съотношението жени/мъже е приблизително 9:1), с пик на заболяемост между 20 и 40-годишна възраст [1].

Биомаркерът може да бъде дефиниран като генетично, биологично, биохимично или молекулярно събитие, чиито промени корелират с генетичната предиспозиция, патогенезата и/или проявите на заболяването и могат да бъдат оценени качествено и/или количествено в лаборатории [2, 3].

Генетичната предиспозиция, диагностиката, оценката на активността на заболяването и разбирането на патогенезата на СЛЕ изискват панел от биомаркери, които обхващат допълнително лабораторните и клиничните характеристики на СЛЕ.

Биомаркерите са биомолекули, които се откриват в кръвта, урината или в тъканите. Установяването им в определени концентрации в комбинация с други симптоми може да предсказва появата, развитието и прогнозата на СЛЕ. Биомаркерите се използват успешно за диагноза, прогноза и мониторинг на терапията. Те са от решаващо значение в научните изследвания и клиничната практика [2].

Клиничните прояви на СЛЕ са резултат от многостранен, уникален за всеки болен автоимунен процес, който се развива в хода на заболяването, и се характеризира с продукция на автоантитела, увреждане на имунокомплексната и комплемент-медираната реакция на организма и васкулопатия 3. Въз основа на тези етиопатогенни характеристики на СЛЕ се извършва категоризиране на биомаркерите за СЛЕ в различни класове.

БИОМАРКЕРИ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ СЛЕ. ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ

Патогенеза и клинично развитие

Генетичните фактори, защитни или провокативни, играят основна роля при определянето дали дадено лице ще развие СЛЕ. Генетичната възприемчивост се влияе от факторите на околната среда, въпреки че тези взаимодействия остават слабо идентифицирани. Установяването на „гени за лупус“, предимно чрез проучвания на кандидат-генни асоциации и сканиране на асоциации с единичен нуклеотиден полиморфизъм (SNP), показва, че СЛЕ е заболяване със сложно генетично наследство и няма единствено генетично предразположение. Вероятно съществуват множество гени за регулиране на праговете на автореактивност и начало на заболяването (табл. 1).

Таблица 1. Маркери за генетично предразположение към СЛЕ

Маркери за генетично предразположение към СЛЕ	Дефицит на комплемент (C1q, C2, C4)
	FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa полиморфизъм
	Нисък брой копия на гена FcyRIIIb
	CTLA-4 полиморфизъм
	MBL полиморфизъм
	MHC алели (DRB1, A1, B8)
	IL-10, IL-6, TNFα полиморфизъм
	TNFR, IL-1Ra полиморфизъм
	PD-1 полиморфизъм
	IRF5 полиморфизъм
	PTPN22 полиморфизъм
	STAT4 полиморфизъм

Първоначалните генетични проучвания са фокусирани върху гени, които в историята се считат за ключови компоненти на имунните отговори, като например гени на основен комплекс за тъканна съвместимост (MHC). Установено е, че специфични алели на MHC (наречен човеш-

ки левкоцитен антиген-HLA, са свързани със СЛЕ в етнически групи. Последните проучвания са идентифицирали няколко податливи локуса, които съдържат много кандидат-гени с известни имунни функции.

Дефицит на комплемент

Гените, за които най-много се изисква да бъдат наричани „гени на лупус“, са кодиращите компоненти на класическия път на комплемента. Пълният дефицит на един от ранните компоненти, C1q, C1r, C1s, C4 или C2, е силен, макар и рядък, рисков фактор за развитие на SLE и/или лупус-подобни заболявания.

Много по-често срещан е частичният дефицит на комплементни гени, който рефлектира в различно ниски нива на циркулиращ протеин на комплемента (например C4) [4, 5]. Частичен дефицит на C4, особено дефицит на C4A, се среща при 30-40% от пациентите със СЛЕ и е свързан с чувствителност към лупус [4, 5].

FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa полиморфизъм

Fanciulli, Atiman са изследвали CNV (Copy number variation) на FcyRIIIb ген при болни от Обединеното кралство (501 пациенти със СЛЕ със или без нефрит; 90 с грануломатоза на Вегенер/грануломатоза с полиангиит (WG); 76 с микроскопски полиангиит (MPA); в сравнение с 862 здрави контроли) и Франция (77 с WG срещу 181 здрави контроли) [6]. Те съобщават, че ниският CNV на гена FcyRIIIb (< 2 копия) е свързан значително с повишена чувствителност към SLE ($p = 0,001$), MPA ($p = 0,013$) или WG ($p = 0,015$) [6]. Честотата на пълния дефицит на FcyRIIIb е увеличена при пациенти с тези автоимунни заболявания (2%; 21 пациенти със СЛЕ, един с WG и един с MPA) в сравнение със здравите контроли (0,1%). Това откритие предполага, че пълният дефицит на FcyRIIIb води до значително повишен риск от автоимунни заболявания, особено СЛЕ.

Протеин тирозин фосфатаза N22 (PTPN22)

Тя регулира Т-клетъчно рецепторно сигнализиране в паметта и е силно свързана със СЛЕ при пациенти от бялата раса. Полиморфизмът на PTPN22 C1858T е рисков фактор за развитие на СЛЕ при болни от Северна Америка с европейски произход и при пациенти със СЛЕ/автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Съществува връзка на полиморфизма на PTPN22 C1858T с други автоимунни заболявания – ревматоиден артрит (RA), захарен диабет тип 1, дерматомиозит (DM) [6].

Интерферонов регулаторен фактор 5 (IRF5)

В световен мащаб през последните години се доказва, че при част от болните със СЛЕ е повишена експресията на IFN-регулирани гени от тип I. Голям брой човешки гени (до 10%) са под контрол на IFN тип I. Гените, регулирани от IFN от тип I и тип II, се припокриват широко и се приема, че те допринасят за регулиране на генната експресия при болните със СЛЕ [7].

Изследването на профили на генна експресия в мононуклеарни клетки от периферна кръв на пациенти със СЛЕ е поразителен модел на повишена експресия на IFN-индуцируеми гени (наричани впоследствие IFN подпис). Подписът на IFN предсказва по-тежко заболяване, като церебрит, нефрит и хематологично участие при тези пациенти. Тази информация може да ни даде отговор на въпросите при българските пациенти със СЛЕ:

– дали промените в експресията на IFN подпис корелират със:

- пристъпите на болестта
- ново засягане на органи и системи
- отговор на лечение при болни със СЛЕ? [7]

Първоначално шведска изследователска група проверява SNP (броя на вариациите на копията) в 13 гена от пътя IFN α при 679 северно-европейски (шведски, финландски и исландски) пациенти със СЛЕ, 798 незасегнати членове на семейството и 438 здрави контроли [8-9]. Те откриват, че няколко SNP в гените на тирозин киназа 2 (TYK2) и IRF5 показват силна връзка и асоциация със СЛЕ. Изводите на този екип и на други впоследствие потвърждават, че често срещаният хаплотип IRF5, който се характеризира със SNP (rs2004640), води до повишена експресия на IRF5 и е важен генетичен рисков фактор за SLE в различни етнически групи [8-9]. Допълнителни IRF5 SNP/хаплотипове са идентифицирани и се оказва, че са рискови или защитни генетични фактори за SLE [9-10].

Предаване на сигнала и активатор на транскрипция 4 (STAT4)

Друг ген, свързан с имунната функция, е кодиращ трансдукцията на сигнала и активатор на гена на транскрипция 4 (STAT4). Генът STAT 4 кодира транскрипционен фактор, участващ в сигналните пътища на няколко цитокина – IL-12, IL-23 и тип 1 IFN (като IFN α). Чрез скрининг международен екип от изследователи е идентифицирал хаплотип на нуклеотидна вариация rs7574865 в рамките на третия интрон на гена

STAT4 [10]. Хаплотипът, отбелязан с rs7574865 в гена STAT4, е свързан с повишен риск за SLE (OR = 1.55), RA (OR = 1.32) и асоциации с други автоимунни заболявания, включително IBD и тип 1 DM [10].

Други биомаркери за генетично предразположение при СЛЕ, които ще дадат полезна информация, са:

- цитокини (напр. IL-6, IL-10, IL-15),
- разтворими цитокинови рецептори (SIL-2 рецептор),
- тромбомодулин.

В заключение, в областта на генетиката на SLE има големи обещания. Практически и универсални генетични биомаркери за чувствителност към СЛЕ все още очакват по-нататъшно търсене и валидиране. С безпрецедентния напредък в сложната генетика на СЛЕ в световен мащаб повече от всякога има нужда от точно фенотипиране/подгрупиране на пациентите със СЛЕ според уникалните за пациента условия като етнически произход, клинични прояви и среда на живот. Този подход вероятно ще помогне да се изяснят специфичните роли на отделните гени на лупус, които са идентифицирани в някои, но не и други проучвания, включващи разнородни кохорти на изследването [11].

БИОМАРКЕРИ ЗА ДИАГНОЗА

По-чувствителните и специфични биомаркери за диагноза на СЛЕ могат да подобрят ефективността и точността на клиничните изпитвания (табл. 2).

Таблица 2. Биомаркери за поставяне на диагноза СЛЕ

Маркери за диагностициране на СЛЕ	Анти-dsDNA
	Свързан с еритроцитите C4d/Erythrocyte-CR1
	Свързани с тромбоцити C4d

След като клиничните симптоми се развият, бързото поставяне на диагноза и правилното лечение на СЛЕ остават големи предизвикателства за лекарите. Лабораторните тестове или биомаркери, които улесняват този процес, са от съществено значение (фиг. 1).

В търсене на биомаркери с по-добра специфичност и чувствителност за диагностициране на СЛЕ Manzi et al. предлагат аномални нива на продукт за активиране на комплемента, свързан с еритроцитите C4d (E-C4d) и рецептор на ком-

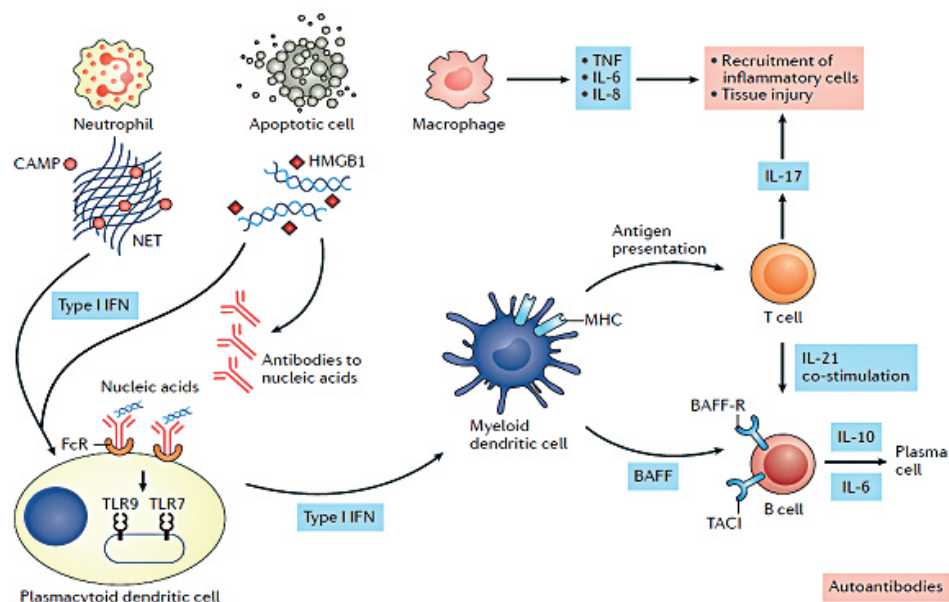
племет 1 (E-CR1) като кандидати за диагноза СЛЕ [12]. Тези изследователи доказват, че пациентите със СЛЕ имат значително по-високи нива на E-C4d и по-ниски нива на E-CR1, отколкото пациентите с други заболявания или здрави контроли. Доказано е, че тестът E-C4d/E-CR1 е 81% чувствителен и 91% специфичен за СЛЕ спрямо здрави контроли. Тези данни предполагат, че едновременното определяне на E-C4d и E-CR1 чрез поточна цитометрия може да допринесе за точността и времето на поставяне на диагноза СЛЕ [12].

БИОМАРКЕРИ ЗА АКТИВНОСТ НА СЛЕ

Традиционно определянето на автоантитела като антинуклеарни антитела (ANA), антиекстрахируеми ядрени антигенни антитела (напр. анти-Ro/

SSA, anti-La/SSB, anti-snRNP и anti-Sm) и антидвойноверижна ДНК (anti-dsDNA) се използва при поставяне на диагноза и наблюдение на СЛЕ [11].

Активността при SLE се оценява, като се използват съставни индекси за активност на болестта: SLE Disease Activity Index (SLEDAI), System Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) и British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG). Те включват различни клинични и лабораторни параметри [11] (табл. 3). Оценката на тези скали изисква подходящо обучение за точно интерпретиране и попълване, което прави ежедневно приложение по-трудно осъществимо. Стойността на конвенционалните тестове за измерване на серумен комплемент и автоантитела като маркери за активността на SLE заболяването се преразглежда.



Фиг. 1. Имунопатогенеза на СЛЕ – път към биомаркерите за оценка на болестта

Таблица 3. Биомаркери за активност на СЛЕ

Маркери за активност на СЛЕ	Анти-dsDNA
	Серумен комплемент – C3, C4, C3a, C5a, C3d, C4d, Ba, Bb, sC5b-9
	Серумни цитокини – IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN α , IFN γ , TNF α
	Разтворими цитокинови рецептори IL – 2R, TNFR, IL-1Ra
	Разтворими молекули на клетъчната повърхност – BLyS (BAFF), CD27, CD154
	Маркери за ендотелна дисфункция – sICAM, sVCAM, тромбомодулин, циркулиращи ендотелни клетки
	Острофазови протеини – CRP, феритин
	Антинуклеозома, анти-C1q антитела
	CD27 – плазмени клетки
	Свързани с еритроцити/ретикулоцити C4d

IFN α и IFN-индуцируеми генни профили

В световен мащаб през последните години се доказва, че при част от болните със СЛЕ се установява повишена експресия на IFN-регулирани гени от тип I. Голям брой човешки гени (до 10%) са под контрола на IFN тип I. Гените, регулирани от IFN от тип I и тип II, се припокриват широко и се приема, че те допринасят за регулиране на генната експресия при болните със СЛЕ [13].

През 2017 г. е предложен метод на изследване, който позволява 5000-кратно увеличение на чувствителността и така се откриват значително високи нива на циркулиращ IFN- α в серума на болни със СЛЕ. Изследване на профили на генна експресия в мононуклеарни клетки от периферна кръв на пациенти със СЛЕ е модел на повишена експресия на IFN-индуцируеми гени (наричани впоследствие IFN подпис). Подписът на IFN предсказва по-тежко заболяване като неврулопус, нефрит и хематологично ангажиране при тези пациенти. IFN подпис (повишена експресия на тип I IFN-индуцирани гени) има при 70% от възрастните и при 90% от децата със SLE. Модулаторният ефект на IFN се проявява от инициация към имунен отговор до органични увреди при СЛЕ (фиг. 2).

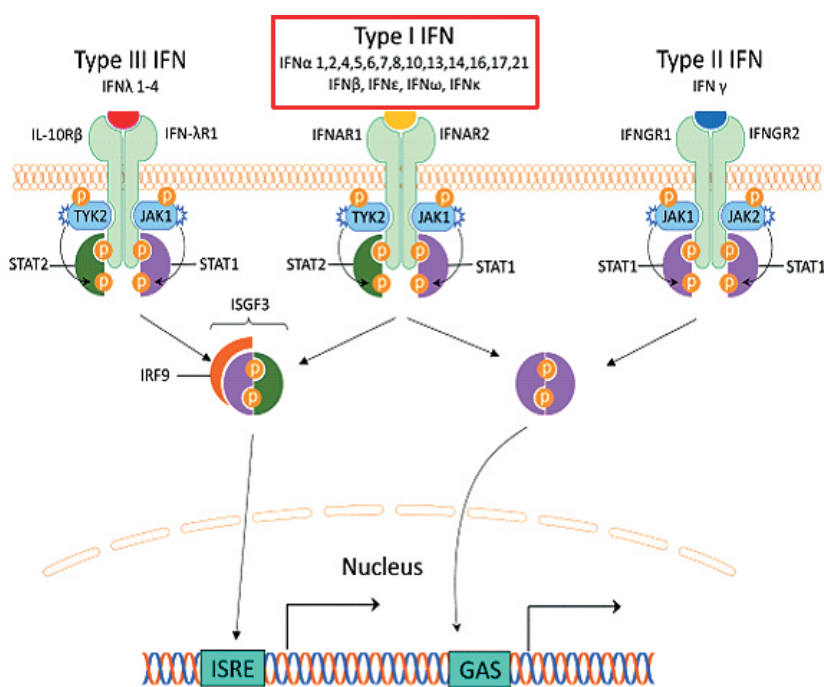
В канадско наблюдение са изследвани нивата на експресия на избрани IFN α -индуцируеми гени, серологични маркери и клиничната активност на СЛЕ (оценена чрез SLEDAI) при 94 болни за период от 3-12 месеца. Резултатите показват,

че нивата на експресия на IFN α -индуцируеми гени са значително повишени, свързани са с висок SLEDAI, активен лупусен нефрит, понижена концентрация на C3, положителни анти-dsDNA, повишени анти-РНК-свързващ протеин автоантитела [13].

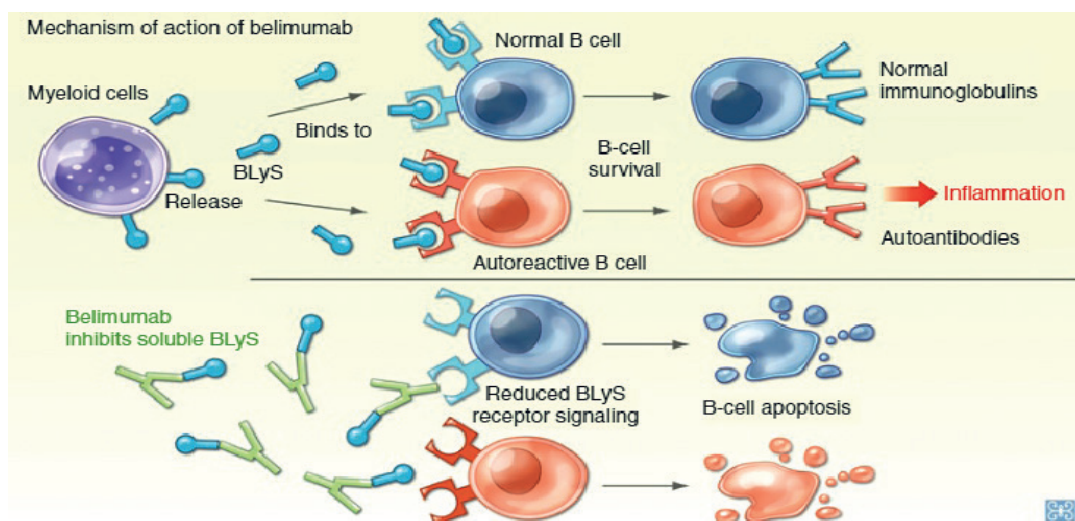
В-лимфоцитен стимулатор (BLyS)

В-лимфоцитният стимулатор (BLyS; известен също като BAFF, TALI-1, THANK или TNFSF13B) е трансмембранен протеин върху моноцити, макрофаги и получени от моноцити дендритни клетки. Разтворимата форма на BLyS, отцепена от клетъчната повърхност чрез фуринова протеаза, е биологично активна и важна за растежа и преживяемостта на В-клетките. Връзката между свръхекспресията на BLyS и SLE е доказана убедително в проучвания при хора – приблизително 30% от болните със СЛЕ са с повишена концентрация на BLyS. Повишената концентрация на BLyS корелира с повишената концентрация на IgG и автоантитела (особено анти-dsDNA) и с повишена активност на заболяването (оценено чрез SLEDAI). Тъй като не е известно, че BLyS има пряка или непосредствена провокативна активност, промените в серумните нива на BLyS е малко вероятно да предизвикат остри възпалителни реакции и прояви на заболяването. Предполага се, че повишаването на активността на заболяването може да изостава от повишаването на концентрацията на циркулиращ BLyS поради непреки или „забавени“ ефекти на BLyS в системните

имунновъзпалителни реакции на SLE. Многовариантните анализи показват, че по-високата оценка на SELENA-SLEDAI при текущото посещение е свързана значително с по-високите концентрации на BLyS при предишното посещение ($p = 0,0042$). По подобен начин повишаването на концентрацията на BLyS от предишното посещение е свързано с по-висок резултат на SELENA-SLEDAI при последващото посещение ($p = 0,0007$). Тези резултати предполагат „забавена“ причинно-следствена връзка между нивата на циркулиращ BLyS и активността на SLE заболяването [5, 14]. В-лимфоцитният стимулатор играе ключова роля в разработването на Belimumab – медикамент за лечение на СЛЕ (фиг. 3).



Фиг. 2. Механизъм на действие на тип I IFN



Фиг. 3. В-лимфоцитният стимулатор и действието на Belimumab

Повишено ниво на CD27 плазмени клетки

В-клетките играят централна роля в патогенезата на SLE. Има промяна на периферната В-клетъчна хомеостаза при СЛЕ. Честотата и абсолютният брой на CD19 + CD20-CD27 високоплазмени клетки се увеличават значително при болни с активно заболяване.

За да се установи ролята на продуциращите автоантитела плазмени клетки в патогенезата на SLE, е проведено проучване от Jacobí и колегите му – дали аномалиите на В-клетките, отразени от променената хомеостаза и фенотиповете на В-клетките от периферната кръв, могат да корелират с активността на SLE. Броят и честотата на CD27 високоплазмени клетки са в силна корелация с активността на заболяването, отбелязана от SLEDAI, ECLAM и титъра на антителата срещу dsDNA. Промяната на В-клетъчната субпопулация (а именно увеличаването на CD27 с високи плазмени клетки) е ценен биомаркер за проследяване на активността на болестта [5].

Други разтворими биомаркери

През последните години е изследвана връзката на хуморални фактори, цитокини (IL-6, IL-10, IL-16 и IL-18), разтворими цитокинови рецептори (sIL-2 рецептор), разтворими адхезионни молекули (sICAM и sVCAM), възпалителни показатели (CRP и феритин), TNF-R, автоантитела (анти-нуклеозома и анти-CRP) и разтворим тромбомодулин с активността и тежестта на SLE [15].

Interleukin 10 (IL-10). IL-10 – основен индуктор на IFN тип II, е предложен като биомаркер за оценка на активността на заболяването. Сред IL-1 семейството цитокини и рецептори, разтво-

римата форма на ST2/IL-1 рецептор 4 (IL-1R4) наскоро беше предложена като нов биомаркер в оценка на активността на СЛЕ. ST2/IL-1R4 медира IL-33 сигнализиране. Разтворимата форма на рецептора предотвратява взаимодействието на IL-33 с мембрания рецептор. Разтворимите нива на IL (sIL)-1R4 са повишени при активен СЛЕ и силно корелират с индекса на активност на заболяването и с нивата на анти-dsDNA и анти-C1q антитела. Когато диагностичната стойност на sIL-1R4 се оценява директно чрез многовариантен анализ, sIL-1R4 е подобен на anti-dsDNA и IL-18BP за идентифицирането на пациенти с активен нефрит и е най-подходящата променлива при разграничаването на активни от неактивни пациенти [5,15].

Други важни участници във възпалението на засегнатите органи са молекулите на клетъчната адхезия, които се експресират върху съдовия ендотел и взаимодействат с левкоцитни интегрини, позволявайки тяхната екстравазация във възпалените тъкани.

При лупусния нефрит експресията на молекула на съдова клетъчна адхезия 1 (VCAM-1) е регулирана в гломерулни епителни клетки, мезангий, проксимални тубуларни клетки; активиран левкоцитен CAM (ALCAM) също се свръхекспресира върху макрофаги и гломерулни ендотели. VCAM-1 и ALCAM в урината са повишени при активен лупусен нефрит и могат да разграничат активното бъбречно засягане от активното небъбречно заболяване. Други адхезионни молекули, които се появяват като биомаркери при лупусния нефрит, са Е-селектин и ICAM, който също се от-

крива в урината чрез чувствителен и специфичен бърз анализ [5].

Въпреки впечатляващото количество биомаркери за оценка на диагнозата и активността на СЛЕ, продължава експерименталната работа в опит за откриване на нови биомаркери за стадирание и правилен терапевтичен подход на пациенти със СЛЕ.

Предвиденото изследване на маркерите за генетично предразположение и за оценка на клиничната активност при болни със СЛЕ в Клиниката по ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски", София, ще доведе до предвиждане и проследяване на клиничната и имунологичната активност при болните със СЛЕ, лечението с най-подходящата терапия и предварителната оценка на пристъпите на болестта. Научното изследване на биомаркери при болни със СЛЕ ще доведе до по-точна оценка на диагнозата, предсказване на възможността от заболяване и коректно клинично стадирание на болестта СЛЕ.

Важни са следните аргументи:

Първо. СЛЕ често се диагностицира неправилно, дори от опитни ревматолози. Диагнозата изисква тълкуване на сложни критерии, разработени от Американската колегия по ревматология, тъй като нито един тест не е достатъчно чувствителен и специфичен, за да бъде диагностичен.

Второ. Ходът на СЛЕ при даден болен се характеризира с непредсказуеми обостряния и ремисии. Отново няма лабораторен тест с надежден капацитет за идентифициране или прогнозиране на началото или края на обострянето на заболяването.

Трето. Липсата на изследване на биомаркери при болни със СЛЕ в България до момента възпрепятства усилията за оценка на новите СЛЕ терапевтични средства в клиничната практика.

СЛЕ е хетерогенно, сложно, мултисистемно заболяване и новите лекарства могат да имат фини, но благоприятни ефекти при някои подгрупи болни. Понастоящем е трудно, ако не и невъзможно, да се измери такъв клиничен отговор.

СЛЕ е един от най-подходящите казуси за системна биология. Най-голямото предизвикателство при идентифицирането и разработването на специфични биомаркери за СЛЕ са неговата сложна етиопатогенеза и клинична хетерогенност. Освен това поради многофакторния характер на СЛЕ няма вероятност да се появи уникален биомаркер. Необходимо е да бъде валидиран „Lupus Biomarker Panel“, който ще

включва анализи за отделни молекули, както и за „молекулярни биоподписи“.

Опитът за откриване на полезни биомаркери за СЛЕ традиционно се провежда въз основа на подходи, основани на хипотези, т.е. за изследване на единичен или малък брой фактори (напр. гени, автоантитела и цитокини), които се считат за важни в основата патофизиологични механизми. Напредъкът в медицинските технологии с висока производителност през последното десетилетие отвори нови пътища за изследване на сложния динамичен процес на СЛЕ и за откриване на ефективни биомаркери за СЛЕ. В тази нова изследователска арена няколко експериментални подхода вероятно ще бъдат най-продуктивните „мини“ за биомаркери на лупус. Откриването и развитието на биомаркери могат да бъдат постигнати чрез два различни, но допълващи се подхода. В един подход се правят опити за идентифициране на потенциални биомаркери въз основа на установени клетъчни и молекулярни механизми на СЛЕ. При другия подход търсенето „проучване“ или „сканиране“ на потенциални биомаркери се задвижва от нова, високопроизводителна технология (напр. геномика и протеомика) [15].

В България не са правени изследвания на биомаркери за установяване на генетичното предразположение и връзката им с развитието и прогнозата на болестта СЛЕ. Нашата идея е да проведем изследване и да установим връзката между наличието на биомаркери за генетично предразположение към СЛЕ – Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human, Human IL-6, Human IL-10, Human IL-15, Human sIL-2R, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q, и клиничното развитие и протичане на болестта при сравняване на стойностите на биомаркерите с контролна група здрави в България.

В България не са правени и изследвания на биомаркери за установяване на активността, развитието и прогнозата на болестта СЛЕ. В Клиниката по ревматология ще се проведе изследване на биомаркери за клинична активност на СЛЕ – Human IFN-gamma, Human IFN-alpha, Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sIL-2R, TNF-R. Целта е да се установи връзка между клиничното развитие и протичане на болестта при сравняване на стойностите на биомаркерите на болни със СЛЕ с контролна група здрави. Тази информация ще е безкрайно полезна за предотвратяване на тежкото органно увреждане и за намаляване на инвалидизацията и смъртността при болните със СЛЕ в България.

Изводи:

1. Измерването на автоантитела и комплемент са тестове на избор в ежедневната клинична практика. Резултатите от тестовете за автоантитела/комплемент вероятно са най-информативни, ако се интерпретират по „персонализиран“ начин за всеки болен в дългосрочния ход на заболяването.

2. Откриването и развитието на биомаркери могат да бъдат постигнати чрез два различни, но допълващи се подхода. В единия подход се правят опити за идентифициране на потенциални биомаркери въз основа на установени клетъчни и молекулярни механизми на СЛЕ. При другия подход търсенето „проучване“ или „сканиране“ на потенциални биомаркери се задвижва от нова, високопроизводителна технология (напр. геномика и протеомика).

3. Мащабните многоцентрови изследвания са от съществено значение за успешното валидиране на обещаващи биомаркери.

4. Всеки болен със СЛЕ трябва да се разглежда персонално поради индивидуална хетерогенност в клиничните прояви, степен на прогресия на заболяването и може би патогенни механизми.

5. Валидирането на всеки биомаркер в специфични подгрупи от пациенти със СЛЕ (избрано въз основа на научна обосновка като биологичната основа на биомаркера и значението за определени клинични прояви) може да даде по-полезна информация от валидирането, извършено при популацията от всички пациенти със СЛЕ.

6. Утвърдените биомаркери могат да идентифицират потенциални терапевтични цели и да дадат насоки за разработване на лекарства.

7. Лекарите и пациентите трябва да бъдат обучени и насърчавани да участват активно във валидиращи проучвания на потенциални биомаркери.

BIOMARKERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES

V. Reshkova, S. Monov

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

Abstract. A biomarker is defined as a genetic, biological, biochemical or molecular event, whose alterations correlate with the pathogenesis and/or manifestations of a disease and can be evaluated qualitatively and/or quantitatively in laboratories. Biomarkers are used for diagnosis, assessment of activity and better understanding of the pathogenesis of systemic lupus erythematoses (SLE). Biomarkers in SLE are conditionally subdivided into markers of genetic susceptibility, markers of diagnosis and markers of disease activity. Recent genetic studies of SLE have focused on correlating SLE (susceptibility, disease spectrum and severity) with polymorphisms of hypothetical candidate genes. These include genes coding for mannose-binding lectin (MBL), cytokines (IL-6, IL-10, IL-21, TNF- α and osteopontin), chemokines (MCP-1), cytokine receptors/antagonists (type II TNF- α receptor and IL-1 receptor antagonist), Fc γ receptors (Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa, and Fc γ RIIIb), IFN α , programmed death protein-1 (PD-1; also known as PDCD-1) and other cell surface receptors (cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) involved in the pathogenesis of SLE. Biomarkers for diagnostic are anti-dsDNA, erythrocyte-bound C4d/Erythrocyte-CR1 and platelet-bound C4d. Markers of disease activity are complement components, cytokines, soluble cytokine receptors IL-2R, TNFR, IL-1Ra, soluble molecules expressed on the cell surface – BLYS (BAFF), CD27, CD154, endothelial dysfunction markers – sICAM, sVCAM, thrombomodulin, circulating endothelial cells, acute-phase proteins – CRP, ferritin. Genetic testing for biomarkers in SLE patients is currently being introduced in the Rheumatology Clinic to "Sv. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment, Sofia, Bulgaria. Its performance is expected to help solve multiple unmet needs in SLE patients – precise diagnosis, identification and prediction of the timing of disease flares, clinical assessment and adequate treatment approach.

Key words: biomarker, SLE

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematoses (SLE) is a chronic, autoimmune, multisystem connective tissue disorder. SLE is most prevalent in females, with a female:male ratio of approximately 9:1 and highest incidence between 20 and 40 years of age [1].

A biomarker is defined as a genetic, biological, biochemical or molecular event, whose alterations correlate with the genetic predisposition, pathogenesis and/or manifestations of a disease and can be evaluated qualitatively and/or quantitatively in laboratories [2, 3].

Genetic susceptibility, diagnosis, disease activity assessment and understanding of the pathogenesis of SLE are likely to require a composite panel of biomarkers that span the gamut of laboratory and clinical features of SLE.

Biomarkers are biological molecules found in blood, urine or tissues in the body. Their detection at specific levels along with other symptoms may be informative regarding the onset, progression and prognosis of SLE. Biomarkers are successfully used

for diagnosis prediction and monitoring of treatment. They also play a critical role in scientific studies and clinical practice [2].

Clinical manifestations of SLE are likely the consequence of a multifaceted, patient-unique autoimmune process, which evolves over the course of disease and is characterized by production of auto-antibodies, immune complex/complement-mediated tissue injury, and vasculopathy [3]. Based on these etiopathogenic features of SLE, SLE biomarkers are categorized in different classes.

BIOMARKERS FOR SLE SUSCEPTIBILITY/ GENETIC FACTORS

Pathogenesis and clinical evolution

Genetic factors, either protective or provocative, clearly play a major role in determining whether an individual will develop SLE. The genetic susceptibility is undoubtedly influenced by environmental factors, although these triggers remain poorly identified. Recent searches for "lupus genes," primarily through candidate gene-association studies and

single nucleotide polymorphism (SNP) association scans, have clearly demonstrated that SLE is a disease with complex genetic inheritance and no single causative gene. The regulation of the thresholds of autoreactivity and disease onset probably involves multiple genes (Table 1).

Initial genetic studies focused on genes that are historically considered to be key components of immune responses, such as major histocompatibility complex (MHC) genes. Specific alleles of MHC (called human leukocyte antigen (HLA) in humans) have been found to be associated with SLE in ethnic groups. Recent studies have identified several susceptible loci that harbor many candidate genes with known immune-related functions.

Table 1. Biomarkers for SLE susceptibility

Biomarkers for SLE susceptibility	Complement (C1q, C2, C4) deficiency
	FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa polymorphism
	Low copy number of FcyRIIb gene
	CTLA-4 polymorphism
	MBL polymorphism
	MHC alleles (DRB1, A1, B8)
	IL-10, IL-6, TNF α polymorphism
	TNFR, IL-1Ra polymorphism
	PD-1 polymorphism
	IRF5 polymorphism
	PTPN22 polymorphism
	STAT4 polymorphism

Complement deficiency

The genes that most warrant being referred to as “lupus genes” are those encoding the components of the classical complement pathway. Complete deficiency of one of the early components, C1q, C1r, C1s, C4, or C2, is a strong, albeit rare, risk factor for developing SLE and/or lupus-like diseases.

Much more common is the partial deficiency of these complement genes, often reflected by varying low levels of circulating complement protein (e.g., C4) [4, 5]. Partial C4 deficiency, particularly C4A deficiency, occurs in 30-40% of patients with SLE and has been associated with lupus susceptibility [4, 5].

FcyRIIa, FcyRIIb, FcyRIIIa polymorphism

Fanciulli, Ataman et al. have recently investigated the CNV (copy number variation) of the FcyRIIb gene in patients from the United Kingdom (501 SLE patients with or without nephritis; 90 Wegener's granulomatosis (WG); 76 microscopic polyangiitis (MPA); compared with 862 healthy controls) and

France (77 WG versus 181 healthy controls).⁶ They reported that low CNV of the FcyRIIb gene (< 2 copies) was significantly associated with increased susceptibility to SLE ($p = 0.001$), MPA ($p = 0.013$) or WG ($p = 0.015$) [6].

Furthermore, the frequency of complete deficiency of FcyRIIb (zero copy) was significantly increased in patients with these autoimmune diseases (2%; 21 patients with SLE, one with WG, and one with MPA) as compared to healthy controls (0.1%). This finding suggests that complete FcyRIIb deficiency renders an individual at considerably increased risk for autoimmune diseases, particularly SLE.

Protein tyrosine phosphatase N22 (PTPN22)

PTPN22 regulates the T-cell receptor (TCR) signaling in memory and is strongly associated with SLE in Caucasian patients. PTPN22 C1858T polymorphism was found to be a risk factor for SLE, especially in North American patients with European ancestry and in patients with SLE and concurrent autoimmune thyroid disease. Studies have demonstrated significant associations of the PTPN22 C1858T polymorphism with other autoimmune diseases including rheumatoid arthritis (RA), type 1 diabetes mellitus (DM), and dermatomyositis (DM) [6].

INTERFERON REGULATORY FACTOR 5 (IRF5)

During the recent years it has been universally acknowledged that some SLE patients are characterized by increased expression of type I IFN α -regulated genes. A large number of human genes (up to 10%) are controlled by type I IFN. There is substantial overlap between genes regulated by type I IFN and type 2 IFN and they are deemed to contribute to gene expression regulation in SLE patients [7].

Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in SLE patients has revealed a striking pattern of increased expression of IFN-inducible genes (subsequently termed “IFN signature”) in a subset of SLE patients. Furthermore, it was determined that this IFN gene expression „signature“ serves as a predictive marker for more severe disease, such as cerebritis, nephritis, and hematological involvement in those patients. It can also provide insights into some unsolved questions in SLE patients in Bulgaria such as whether changes in the IFN signature genes expression correlate with clinical outcomes:

- disease flares
- new organ involvement and
- response to treatment in SLE patients? [7].

Initially, a Swedish research group screened single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 13 genes from the IFN α pathway in 679 Northern European (Swedish, Finnish, and Icelandic) patients with SLE, 798 unaffected family members, and 438 healthy controls [8, 9]. They discovered that several SNPs in the tyrosine kinase 2 (TYK2) and IRF5 genes displayed strong linkage and association with SLE. This team and others have subsequently confirmed that a common IRF5 haplotype, which is characterized by a SNP (rs2004640) that leads to increased expression of IRF5, is an important genetic risk factor for SLE in different ethnic groups [8, 9]. Additional IRF5 SNPs/haplotypes have recently been identified and shown to be either risk or protective genetic factors for SLE [9, 10].

Signal transduction and activator of transcription 4 (STAT4)

Another immune function-related gene is the signal transduction and activator of transcription 4 (STAT4) gene. The STAT 4 gene encodes a transcription factor involved in the signaling pathways of several cytokines, including IL-12, IL-23, and type 1 IFN (such as IFN α). An international team of investigators has identified by screening a haplotype marked by SNP rs7574865 within the third intron of the STAT4 gene [10]. The haplotype marked by rs7574865 in the STAT4 gene was found to be significantly associated with increased risk for both SLE (OR = 1.55) and RA (OR = 1.32) and other autoimmune diseases including IBD and type 1 DM [10].

Other biomarkers for SLE susceptibility that may provide useful information are:

- cytokines (e.g. IL-6, IL-10, IL-15),
- soluble cytokine receptors (SIL-2 receptor),
- thrombomodulin.

In conclusion, the field of SLE genetics holds great promise. Practical and universal genetic biomarkers for SLE susceptibility still await further search and validation. With the unprecedented advance in the complex genetics of SLE worldwide, there is now more than ever a need for accurate phenotyping/subsetting of SLE patients according to patient-unique conditions such as ethnic origins, clinical manifestations, and living environment. This approach is likely to help elucidate the specific roles of individual lupus genes that have been identified in some but not other studies involving widely heterogeneous study cohorts [11].

BIOMARKERS FOR LUPUS DIAGNOSIS

More sensitive and specific biomarkers for lupus diagnosis would also improve efficiency and accuracy of clinical trials (Table 2).

Table 2. Biomarkers for SLE diagnosis

Biomarkers for SLE diagnosis	Anti-dsDNA
	Erythrocyte-bound C4d/Erythrocyte CR1
	Platelet-bound C4d

Once clinical symptoms have developed, prompt diagnosis and proper management of SLE remain great challenges to physicians. Laboratory tests or biomarkers that facilitate early and accurate diagnosis of SLE are essential (Figure 1).

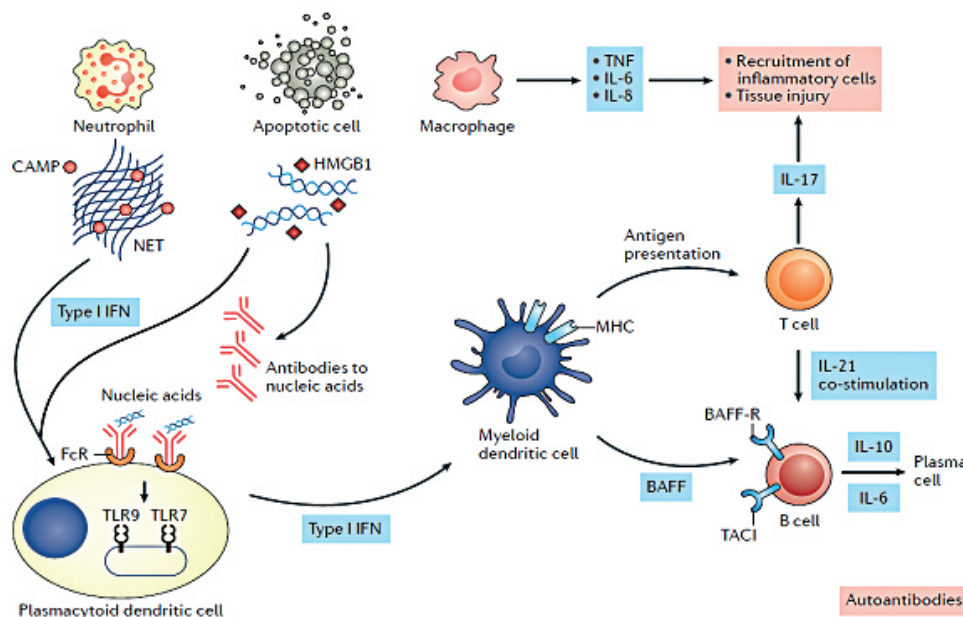


Fig. 1. Immunological pathogenesis of SLE – a way to biomarkers for disease assessment

In search of biomarkers with better specificity and sensitivity for SLE diagnosis, Manzi et al. have suggested abnormal levels of erythrocyte-bound complement activation product C4d (E-C4d) and complement receptor 1 (E-CR1) as candidates [12]. These investigators showed that patients with SLE had significantly higher E-C4d and lower E-CR1 levels than did patients with other diseases or healthy controls. The E-C4d/E-CR1 test was shown to be 81% sensitive and 91% specific for SLE versus healthy controls. These data suggest that simultaneous determination of E-C4d and E-CR1 by flow cytometry may have significant impact on the accuracy and timing of SLE diagnosis [12].

BIOMARKERS FOR SLE ACTIVITY

Traditionally, determination of autoantibodies such as antinuclear antibodies (ANA), anti-extractable nuclear antigen antibodies (e.g., anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-snRNP, and anti-Sm), and anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) is used in diagnosing and monitoring SLE [11].

Table 3. Biomarkers for SLE activity

Biomarkers for SLE activity	Anti-dsDNA
	Serum complement – C3, C4, C3a, C5a, C3d, C4d, Ba, Bb, sC5b-9
	Serum cytokines levels – IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN α , IFN γ , TNF α
	Soluble cytokine receptors IL-2R, TNFR, IL-1Ra
	Soluble cell surface molecules – BLyS (BAFF), CD27, CD154
	Endothelial activation markers – sICAM, sVCAM, thrombomodulin, circulating endothelial cells
	Acute phase proteins – CRP, ferritin
	Anti-nucleosome, anti-C1q antibodies
	CD27 plasma cells
	Erythrocyte /Reticulocyte-bound C4d

Currently, disease activity in SLE is often assessed using composite disease activity indices, such as SLE Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), and British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG), which comprise a variety of clinical and laboratory parameters (Table 3) [11]. These instruments require appropriate training to interpret and complete accurately, making universal application more challenging. Consequently, the value of conventional tests measuring serum complement and autoantibodies as markers of SLE disease activity is being revisited.

IFN- α and IFN-inducible gene profiles

During the recent years it has been universally acknowledged that some SLE patients are characterized by increased expression of type I IFN-regulated genes. A large number of human genes (up to 10%) are controlled by type I IFN. There is substantial overlap between genes regulated by type I IFN and type 2 IFN and they are deemed to contribute to gene expression regulation in SLE patients [13].

An investigation method with 5000-fold increase of sensitivity, used in 2017, has found significantly elevated serum levels of circulating IFN- α in SLE patients. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in SLE patients has revealed a pattern of increased expression of IFN-inducible genes (subsequently termed “IFN signature”). IFN gene expression „signature“ is a predictive marker for more severe disease, such as neurolupus, nephritis, and hematological involvement in those patients. IFN signature (increased expression levels of type IFN-inducible genes) is detected in 70% of adult patients and in 90% of children with SLE. The regulatory effect of IFN is manifested from initiation of immune response to organ involvement in SLE (Figure 2).

A Canadian research group recently investigated the expression levels of selected IFN α -inducible genes, serological variables, and clinical disease activity (as measured by SLEDAI) in 94 SLE patients over a period of 3-12 months. Expression levels of IFN α -inducible genes were found to be significantly elevated and associated with high SLEDAI scores, active lupus nephritis, decreased C3 levels, and positive anti-dsDNA and anti-RNA-binding protein autoantibodies [13].

B-lymphocyte stimulator (BLyS)

B lymphocyte stimulator (also known as BAFF, TALI-1, THANK, or TNFSF13B) is expressed as a transmembrane protein on monocytes, macrophages, and monocyte-derived dendritic cells. A soluble form of BLyS, cleaved from the cell surface by a furin protease, is biologically active and critical for B cell growth and survival. The relationship between BLyS overexpression and SLE has been demonstrated convincingly in humans – approximately 30% of SLE patients had significantly elevated circulating levels of BLyS. Elevated BLyS levels appeared to correlate with increased total IgG and autoantibody (particularly anti-dsDNA) levels, and disease activity (as measured by SLEDAI). Since BLyS is not known to have direct or immediate proinflammatory activities, changes in serum BLyS levels

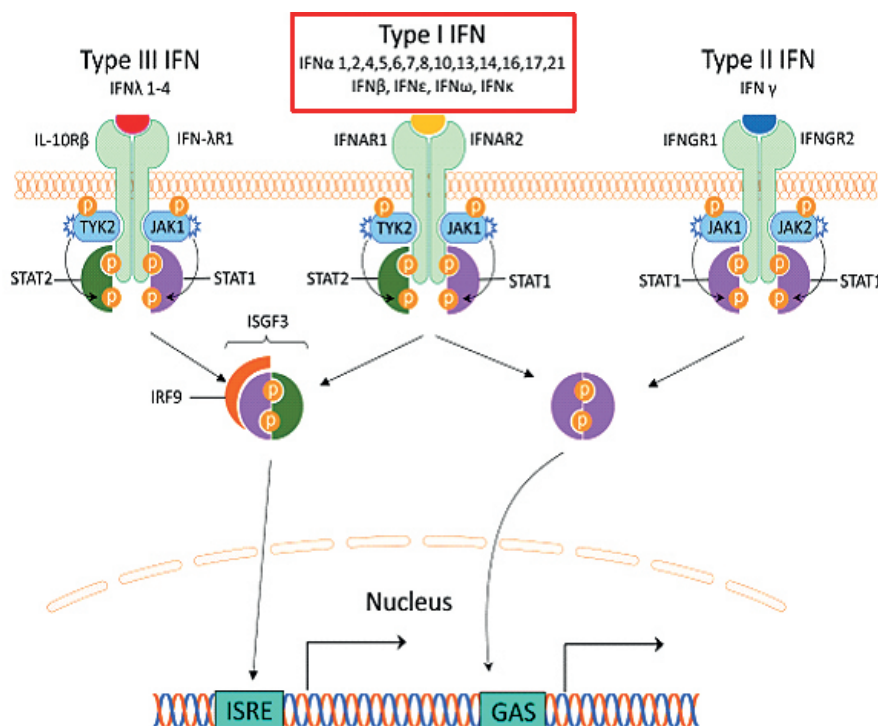


Fig. 2. Mode of action of type I IFN

are unlikely to trigger acute inflammatory reactions and disease manifestations. It is possible that an increase in disease activity may lag behind increases in circulating BLYS levels due to indirect or “delayed” effects of BLYS in the systemic immune-inflammatory reactions of SLE. Multivariate analyses showed that a greater increase in the SELENA-SLEDAI score in the current visit was significantly associated with higher BLYS levels at the previous visit (p

$= 0.0042$). Similarly, a greater increase in the BLYS level from the previous visit was associated with a greater SELENA-SLEDAI score in the subsequent follow-up visit ($p = 0.0007$). These results suggest a “delayed” causative relationship between circulating BLYS levels and SLE disease activity [5, 14]. B lymphocyte stimulator has played a key role in the development of Belimumab, a drug for treatment of SLE (Figure 3).

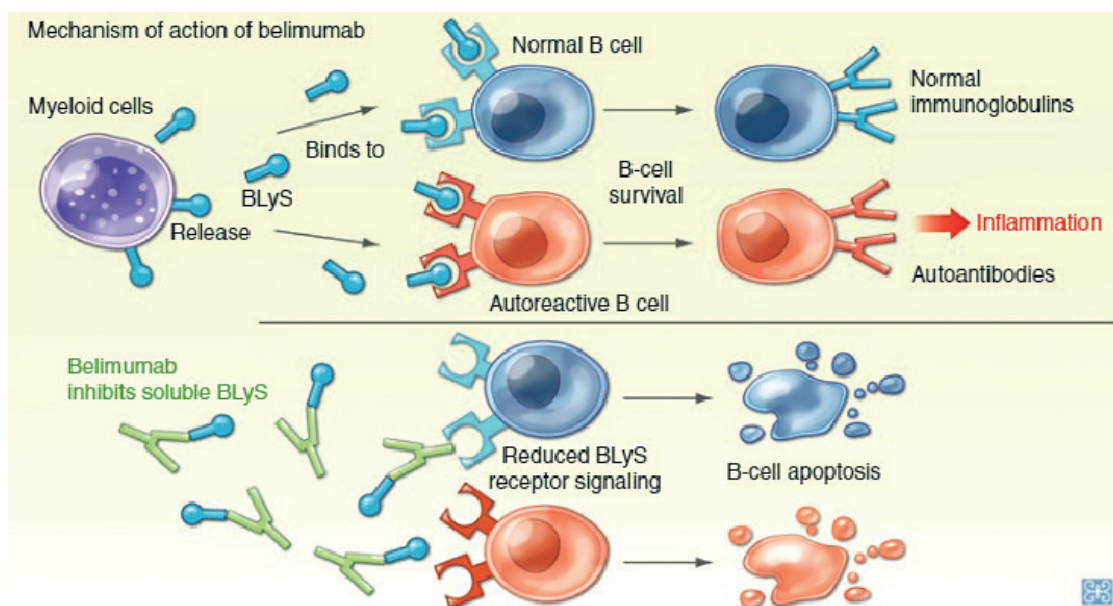


Fig. 3. B lymphocyte stimulator and mode of action of Belimumab

CD27 High plasma cells

B cells play a central role in the pathogenesis of SLE, reflected by an alteration of peripheral B cell homeostasis. The frequency and absolute number of CD19+CD20-CD27 high plasma cells increase dramatically in patients with active disease. What is the role of autoantibody-producing plasma cells in the pathogenesis of SLE?

Jacobi and colleagues conducted a study to investigate whether B cell abnormalities, as reflected by altered homeostasis and phenotypes of peripheral blood B cells may correlate with SLE disease activity. These investigators reported that the number and frequency of CD27 high plasma cells were significantly correlated with disease activity scored by SLEDAI, ECLAM and the titer of anti-dsDNA antibodies. These results suggest that alteration of the B cell subpopulation (namely the increase in CD27high plasma cells) may be a valuable biomarker for monitoring SLE activity [5].

Other soluble biomarkers

In recent years, a number of humoral factors, including cytokines (IL-6, IL-10, IL-16, and IL-18), soluble cytokine receptors (sIL-2 receptor), soluble adhesion molecules (sICAM and sVCAM), acute phase proteins (CRP and ferritin), autoantibodies (anti-nucleosome and anti-CRP), and soluble thrombomodulin, have been investigated for their associations with the activity and severity of SLE [15].

Interleukin 10 (IL-10)

Interleukin 10 (IL-10), the major inducer of type II IFN, has been proposed as a biomarker of disease activity. Among IL-1 family cytokines and receptors, the soluble form of ST2/IL-1 receptor 4 (IL-1R4) has been recently proposed as new biomarker in SLE. The soluble form of the receptor prevents the interaction of IL-33. Soluble IL (sIL)-1R4 levels are increased in active SLE patients, and highly correlated with disease activity index and with anti-dsDNA and anti-C1q antibody levels. When the diagnostic value of sIL-1R4 is directly assessed by means of multivariate analysis, sIL-1R4 contributes to a similar extent as anti-dsDNA and IL-18BP to the identification of patients with active nephritis, and is the most relevant variable in discriminating active from inactive patients [5, 15].

Other important players in the inflammation of affected organs are cell adhesion molecules, which are expressed on vascular endothelium and interact with leucocyte integrins, allowing their extravasation into inflamed tissues.

In lupus nephritis, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) expression is upregulated in glomerular epithelial cells, mesangium, proximal tubular cells; activated leucocyte CAM (ALCAM) is also hyperexpressed on macrophages and glomerular endothelia. Other adhesion molecules that are emerging as biomarkers in lupus nephritis are E-selectin and ICAM that is also detectable in urine by a sensitive and specific rapid assay [5].

Despite the impressive amount of data that have validated novel biomarkers, as summarized in Table 1, experimental work is ongoing in the attempt to discover new biomarkers tools for the diagnosis, staging and management of SLE patients.

The planned introduction of genetic testing for markers of susceptibility and disease activity in SLE patients at the Clinic of Rheumatology to the "Sv. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment in Sofia is expected to enable prediction and monitoring of the clinical and immunological disease activity, the choice of most appropriate therapy and prediction of the timing of disease flares. Evidence-based testing for SLE biomarkers shall ensure better diagnostic accuracy, prediction of disease risk and proper clinical staging of SLE.

The following arguments are important in this setting:

First, SLE is commonly misdiagnosed, even by experienced rheumatologists. The diagnosis requires interpretation of complex criteria developed by the American College of Rheumatology, as no single test is sufficiently sensitive and specific to be diagnostic.

Second, the course of SLE in a given patient is characterized by unpredictable flares and remissions. Again, there is no laboratory test with reliable capacity to identify or predict the beginning or end of a disease flare.

Third, lack of biomarkers has impeded efforts to evaluate new SLE therapeutics in clinical trials.

Given that SLE is a heterogeneous, complex, multisystem disease, a new drug may have subtle but beneficial effects in perhaps only a subset of patients. Currently, it is difficult, if not impossible, to measure such a clinical response.

SLE is undoubtedly one of the most fitting case studies for systems biology. The greatest challenge in identifying and developing specific biomarkers for SLE is its complex etiopathogenesis and clinical heterogeneity. Moreover, owing to the multifactorial nature of SLE, no unique biomarker is likely to emerge. The rapid progress we are witnessing in

this field will most likely lead to a validated “Lupus Biomarker Panel” that will include assays for individual molecules as well as for “molecular biosignatures”.

The attempt to discover useful biomarkers for SLE has traditionally been conducted based on hypothesis-driven approaches, i.e., to investigate a single or a small number of factors (e.g., genes, autoantibodies, and cytokines) that are thought to be important in the underlying pathophysiologic mechanisms. Advances in high throughput technology during the past decade have opened new avenues to study the complex dynamic disease process in SLE and discover efficient biomarkers for SLE. In this new research arena, several experimental approaches are likely to be the most productive “mines” for lupus biomarkers. Discovery and development of biomarkers can be achieved through two distinct, yet, complementary, approaches. In one approach, attempts to identify potential biomarkers are made based on established cellular and molecular mechanisms of SLE. In the other approach, the “survey” or “scan” search of potential biomarkers is driven by novel, high-throughput technology (e.g., genomics and proteomics) [15].

No studies of biomarkers for genetic susceptibility and correlation with SLE development and prognosis have been performed in Bulgaria. Our intention is to conduct a study for determining the relationship between the presence of biomarkers for genetic susceptibility to SLE – Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human, Human IL-6, Human IL-10, Human IL-15, Human sIL-2R, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q and the course of clinical evolution of the disease by comparing biomarker values with those in a control group of healthy individuals.

There are also no studies in Bulgaria on biomarkers for the activity, evolution and prognosis of SLE. The Clinic of Rheumatology plans to conduct a study for biomarkers of SLE clinical activity – Human IFN-gamma, Human IFN-alpha, Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sIL-2R, TNF-R. The aim of the study is to determine a connection between biomarkers and the clinical course of the disease through comparison of biomarker values with a control group of healthy individuals. The expected results will be highly valuable for prevention of severe organ impairment and reduction of disability and mortality in SLE patients in Bulgaria.

CONCLUSIONS

1. Measurement of autoantibodies and complement are currently assays of choice in daily clinical practice. The results of autoantibody/complement tests are likely most informative if interpreted in a “personalized” manner, in the context of the long-term disease course in a given patient.

2. Discovery and development of biomarkers can be achieved through two distinct, yet, complementary, approaches. In one approach, attempts to identify potential biomarkers are made based on established cellular and molecular mechanisms of SLE. In the other approach, the “survey” or “scan” search of potential biomarkers is driven by novel, high-throughput technology (e.g., genomics and proteomics).

3. Large-scale multicenter and longitudinal studies are essential for successful validation of promising biomarkers.

4. SLE patients should not be considered equal due to individual heterogeneity in clinical manifestations, disease progression rate, and perhaps pathogenic mechanisms.

5. Validation of each biomarker in specific subgroups of SLE patients (selected based on scientific rationale such as the biological basis of the biomarker and relevance to particular clinical manifestations) may yield more useful insight than validation performed using the population of all SLE patients.

6. Validated biomarkers might identify potential therapeutic targets and provide direction for drug development.

7. Physicians and patients should be educated and encouraged to actively participate in exploratory or validating studies of potential biomarkers.

Библиография / References

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1151-9.
2. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and Other Tools) Resource. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (US); Bethesda, MD: National Institutes of Health (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> (22 September 2017, date last accessed).
3. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018; 243: 213-21.
4. Scott D, Botto M. The paradoxical roles of C1q and C3 in autoimmunity. *Immunobiology* 2016; 221: 719-25.
5. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1601-6.
6. Capecchi R, Puxeddu I, Pratesi F, Migliorini P. New biomarkers in SLE: from bench to bedside. *Rheumatology* December

- 2020; 59 (Suppl 5), v12-v18. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa484>.
7. Batliwalla FM et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3098-107.
 8. Wiedeman A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 499-505.
 9. Elkon KB, Wiedeman A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 499-505.
 10. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med* 2019; 6.
 11. Catalina MD, Owen KA, Labonte AC, Grammer AC, Lipsky PE. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: harnessing big data to understand the molecular basis of lupus. *J Autoimmun* 2020; 110.
 12. Margery-Muir AA, Wetherall JD, Castley AS et al. Establishment of gene copy number-specific normal ranges for serum C4 and its utility for interpretation in patients with chronically low serum C4 concentrations. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2512-2011.
 13. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3098-3107
 14. Naradikian MS, Perate AR, Cancro MP. BAFF receptors and ligands create independent homeostatic niches for B cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2015; 34: 126-129
 15. Italiani P, Manca ML, Angelotti F et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2018; 20-27.

Постъпил за печат: 7.11.2022 г.

Submitted: 7.11.2022

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Валентина Решкова, дм, дн
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
Медицински университет – София
tel.: 0878622443
e-mail: v_reshkova@abv.bg

✉ *Correspondence address:*

Valentina Reshkova, MD, PhD, DSc
Rheumatology Clinic
UMHAT "Sv. Ivan Rilski"
Medical University – Sofia
tel.: 0878622443
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ТИПОВЕ БОЛКА ПРИ COVID-19 И ОСОБЕНОСТИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ МОЛЕКУЛНИ МЕХАНИЗМИ

С. Богданова-Петрова¹, Т. Шивачева¹, Цв. Георгиев¹, П. Петров²

¹Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

²Катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Резюме. Въпреки че минаха почти три години от обявяването на пандемия от Световната здравна организация (СЗО), COVID-19 все още предизвиква научен интерес. Заболяването има хетерогенна клинична картина с множество прояви от различни органи и системи. Понастоящем COVID-19 се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата система, кожата, отделителната и нервната система, съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентоерологични и ендокринни нарушения. В клиниката на заболяването фигурират и различни болкови феномени, често като единична проява или в комбинация със симптоми от различни органи и системи. Патогенезата на болката е сложна и все още няма единно мнение за точния механизъм, по който се осъществява. Патолофизиологичните механизми включват няколко различни сигнални пътя, за които се предполага, че участват в генерирането на болковите импулси. Те са различни за различните типове болка. На този етап се обсъжда ролята на ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (ACE), системата ренин-ангиотензин (РАС), ангиотензин-2-рецепторите (AT2R), директната невронна инвазия на вируса, участието на проинфламаторните цитокини, хипоксията, участието на макрофагите, както и ролята на свръхактивността на имунната система, т.нар. „цитокинова буря“. Болката е резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Познанията ни на този етап остават недостатъчни и са предмет на много изследвания, включващи основните патолофизиологични и патогенетични механизми. Целта на настоящия обзор е да опише известните механизми за възникване и персистиране на болката при пациенти с COVID-19, както и да класифицира болковите феномени и да представи най-честите нейни локализации. Диагностиката и лечението на COVID-19 и асоциираната болка следва да се провеждат от мултидисциплинарен екип от специалисти, предвид хетерогенната клинична изява на заболяването.

Ключови думи: COVID-19, болка, патогенетични механизми

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки че минаха почти три години от обявяване от Световната здравна организация (СЗО) на пандемия, COVID-19 все още предизвиква научен интерес. Корона вирусната болест (COVID-19), причинена от SARS-CoV-2 вируса, бе доказана за пръв път в град Ухан (Китай) в края на 2019 година и бързо се разпространи по целия свят. Човечеството се сблъска с ново, невиджано до момента заболяване, което рефлектира върху здравния, социалния и икономическия аспект на живота в световен мащаб. Добре известно е, че заболяването може да има хетерогенна клинична картина и множество прояви, а патогенетичните механизми за тяхното развитие са все още предмет на задълбочени проучвания.

Разбиранията ни за заболяването, което първоначално бе смятано за грипозно подобна болест,

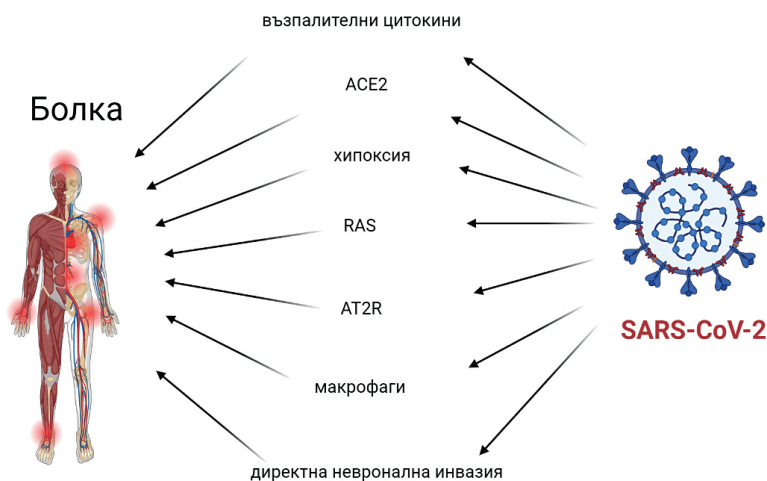
се промениха в хода на пандемията. В момента COVID-19 се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата система, кожата, отделителната и нервната система. Съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентоерологични и ендокринни нарушения. Тъканната увреда е имуномедирана, наподобявайки обострянията на разгънато ревматично заболяване. В клиниката на заболяването фигурират и различни болкови феномени, често като единична проява или в комбинация със симптоми от различни органи и системи. Според Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) болката представлява „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с реални или потенциални увреждания на тъканите“ [1].

Болката е резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Представлява субективно усещане, което се преживява само в самотата на нашите индивидуални умове и невинаги възприемането на болката е пропорционално на интензитета на увреждане на тъканите или на нежелания стимул. Правени са много изследвания, за да се установи зависимостта на болката от различни фактори, като степен на възпаление, тежест на заболяване, продължителност на симптоматиката и др. Болката може да доведе до психоемоционални прояви. Острата болка често предизвиква тревожност (анксиозност), докато хроничната болка е по-вероятно да предизвика депресия.

В обзора се описват известните механизми за възникване и персистиране на болката при пациенти с COVID-19, класифицират се болковите феномени и се представят най-честите нейни локализации.

ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА БОЛКАТА ПРИ COVID-19

Патогенезата на болката е сложна и все още няма единно мнение за точния механизъм, по който се осъществява. Съществуват няколко различни сигнални пътя, които се обсъждат в генерирането на болковите импулси, част от които са представени на фигура 1.



ПАТОГЕНЕЗА НА БОЛКАТА ПРИ COVID-19

Използвани съкращения: ACE2 – ангиотензин-конвертиращ ензим 2, RAS – ренин-ангиотензинова система, AT2R – ангиотензин 2 рецептори

Фиг. 1. Патогенетични механизми на болката при COVID-19

Участие на ACE2

На този етап знаем, че вирусът SARS-CoV-2 използва ангиотензин-конвертиращ ензим-2 (ACE2) като клетъчен входен рецептор. Входният протеин, т.нар. шиповиден протеин S се състои от субединици S1 и S2, които са отговорни съответно за прикрепването и сливането на мембраната. Той се свързва с човешкия ACE2 (hACE2) рецептор в клетъчната мембрана чрез S1 субединицата на рецептор-свързващия домен (RBD) [2]. Трансмембранната протеаза серин протеаза-2 (TMPRSS-2) и ADAM металопротеидазният домен 17 (ADAM17) на клетката гостоприемник са необходими за улавянето на S-протеина, за да се даде възможност за сливане на мембраната на вируса и гостоприемника чрез субединицата S2 [3]. В резултат на това SARS-CoV-2 навлиза в клетката чрез ендоцитоза и вирусната РНК се освобождава за репликация и транслация от клетката гостоприемник. Впоследствие се извършват вирусно сглобяване и екзоцитоза на новите вирусни частици, които ще заразят нови клетки.

ACE2 е металопротеиназен ектоензим, който се намира в почти всички човешки органи. Неговата експресия варира в различните органи и тъкани и е най-голяма в епителните клетки на долните дихателни пътища, като алвеолоцити тип II, секреторни клетки, съдов ендотел, назални реснички и обонятелни клетки [4]. Намира се също в стомашно-чревния тракт, сърдечния мускул, епитела на роговицата, синовиалната мембрана, епитела на бъбреците, жлъчния канал, епитела на жлъчния мехур, клетките на Сертоли в тестисите и алвеоларните макрофаги [5]. ACE2 играе съществена роля в системата ренин-ангиотензин (RAS), като поддържа баланса на течностите и електролитите.

Участие на PAC системата

Всички елементи, които участват в системата ренин-ангиотензин (PAC), са прицел на вирусно увреждане, следователно в генезиса на симптомите на заболяването, включително болката.

Серумният ренин, който се синтезира от бъбреците, се превърща в ангиотензин I (Ang I) под въздействието

вие на ангиотензиногена. Основната функция на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) е да преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (Ang II). Активната форма всъщност е ангиотензин 1-7 (Ang-(1-7)). Той представлява октапептиден хормон, който действа чрез свързване с два типа рецептори, свързани с G-протеин (GPCRs), Ang I тип 1 (AT1) рецептор (AT1R) и Ang тип 2 (AT2) рецептор (AT2R) [6]. Най-съществено се оказва взаимодействието с GPCR и Mas-рецепторите. Октапептидът Ang-(1-7) притежава много висок афинитет към Mas-рецептора. Свързването му с него е до 100 пъти по-селективно в сравнение с AT1R и AT2R. MasR е широко разпространен и се експресира в централната (ЦНС) и периферната нервна система (ПНС), включително в дорзалния коренов ганглий (DRG) и гръбначен мозък [7].

Правени са експериментални модели, които установяват, че Ang-(1-7) може да намали производството на провъзпалителни цитокини като тумор-некротизиращия фактор (TNF)- α , интерлевкин (IL)-1 β , интерферон (IFN)- γ и IL-6 и едновременно с това да доведе до повишаване на експресията на противовъзпалителния цитокин IL-10. В крайна сметка това би довело до намаляване на MAPKs, JNK и PI3K сигнализиране. Изводът от този сигнален път е, че именно активирането на оста ACE2/Ang-(1-7)/Mas осигурява известен противовъзпалителен ефект.

Участие на ангиотензин-2-рецепторите (AT2R)

В патогенезата на болката участват и ангиотензин-2-рецепторите (AT2R). Този подтип на рецептора е пряко свързан с контрола на болката и може да действа като копротагонист, особено при проявата на острата болка [8]. При свързването на SARS-CoV-2, AT2 рецепторът на гостоприемника и Mas-медираните Ang-(1-7) ефекти имат важна роля в директното вирусно увреждане. SARS-CoV-2 може да причини понижаване на нивата на ACE2 на клетъчните повърхности, което може да доведе до натрупване на ангиотензин 2 (Ang-II). Това от своя страна пряко води до хиперактивация на RAS и засилен оксидативен стрес [9]. Чрез действието на различните продукти на разцепване на ангиотензиногена (част, от които действат като невротрансмитери и/или невромодулатори) и тяхното въздействие върху определени рецептори и пострецепторни пътища, може да се осъществи сложна каскада, засягаща спиналното предаване на ноцицептивна информация. Това се обсъжда при болните, при които

болката персистира след отшумяването на острата инфекция, т.нар. продължителен ковид. В заключение можем да кажем, че инфекцията със SARS-CoV-2 може директно да промени баланса между невромодулационните системи на ноцицепцията, което да доведе до поява на болка.

Активирането на ангиотензин-1-рецепторите (AT1R) влияе на ноцицепцията чрез фосфорилиране на p38 митоген-активирана протеин киназа (MAPK) [10]. Освен това октапептидът Ang II не е единственият продукт на разцепване, получен от действието на ACE2. Ангиотензин III (Ang III), който е C-терминален метаболит на ангиотензин II, също може да се свърже с AT1R и да участва в гръбначното ноцицептивно предаване [11]. Следователно инфекцията SARS-CoV-2 в гръбначния рог на човека може да наруши баланса между две противоположни системи: оста на ACE/Ang II/AT1 рецептора и оста ACE2/Ang (1-7)/MAS [12].

AT2R е замесен и в контрола на болката и може да играе ролята на протагонист/копротагонист [13]. Точният сигнален път все още остава неясен, но като работна хипотеза се обсъжда, че свързването на AT2R с G-протеина. Именно той осигурява активирането на серин/треонин протеин фосфатаза 2A (PP2A) в невроните, генериране на простагландин E2 от арахидонова киселина чрез ензима циклооксигеназа-1 (COX-1). Това в крайна сметка стимулира K⁺ канали и предизвиква хиперполяризация на плазмените мембрани [14]. Съществуват и други сигнални пътища, като освобождаването на брадикинин и азотен оксид (NO). Налице са доказателства, че ангиотензин II може да провокира COX-2 индукция. Това активира възпалителната каскада, освобождават се различни цитокини, металопроотеинази и проинфламаторни медиатори.

Засягане на ЦНС

Болката може да е резултат и от директната невронална инвазия на вируса, защото той притежава изразен топизм към нервната тъкан. SARS-CoV-2 е открит и в цереброспиналната течност [15]. Централната нервна система (ЦНС) може да бъде засегната и по ретрограден механизъм. Респираторните капчици, съдържащи SARS-CoV-2, достигат до носната лигавица и вирусът може директно да зарази обонятелните сензорни неврони, след което да навлезе в мозъка от обонятелния нерв [16]. SARS-CoV-2 може да се разпространи в ЦНС чрез съдовете, защото капилярите (кръвоносни и лимфни), които се на-

мират в носната лигавица, експресират ACE2 за рецептори. ACE2 рецепторите се експресират и в глиалните клетки, както и в невроните. Високият афинитет на вируса към тези рецепторите може да причини пряко увреждане на невроналните клетки, най-често сензорните неврони [17]. В подкрепа на факта, че SARS-CoV-2 притежава невротропизъм, е това, че част от клиничните прояви на заболяването е невропатията, съпроводена със или без невропатна болка [18]. Именно способността да нахлуе в централната нервна система [19] се смята като причина за един от най-често срещаните симптоми на заболяването – аносмия и дисгеузия [20]. Предполага се, че всъщност става дума за дисавтономия [21] поради директна инвазия на мозъчния ствол [22].

Един от отличителните белези на заболяването е дисоциацията между кислородната десатурация и липсата на явна диспнея, която понастоящем се приписва на дисфункция на мозъчния ствол [23]. Склонността на вируса към невронна инвазия може да доведе до това, преболедавалиите от острия стадий на заболяването да се сблъскат не само с хронични респираторни симптоми (кашлица, задух) и затруднено връщане към обичайния си двигателен капацитет (т.нар. продължителен COVID) [24], но също така и с дългосрочни неврологични последици като дисавтономия, невромускулна слабост, лесна умора, когнитивно увреждане и тревожност [25]. Присъствието на вируса и неговата репликация в нервната тъкан е трудно доказуемо в клиничната практика. Затова свързването на вирус/ACE2 и експресията на рецептора в нервната тъкан не означава непременно, че SARS-CoV-2 причинява директно увреждане на ЦНС и/или ПНС при всички пациенти. Хроничните болкови прояви, изявяващи се като дифузни миалгии и артралгии, биха могли да са израз на ноцицептивна болка, която от патофизиологична гледна точка обикновено се отнася до наличието на тъканно увреждане.

Участие на цитокини

Обсъжда се и участието на проинфламаторните цитокини [26]. От направените до момента проучвания става ясно, че нивата на цитокините в серума на пациенти с COVID-19 са повишени, включително тумор-некротизиращият фактор (TNF), интерлевкин-2 (IL-2) и гранулоцит-макрофаг-колония стимулиращият фактор (GM-CSF) [27]. Това се обсъжда като един от патофизиологичните механизми на възникване на главоболие, което е един от най-често срещаните болкови симптоми при заболяването.

Участие на хипоксията

Влияние оказва и хипоксията, която настъпва вследствие на вирусната инвазия в белодробния паренхим. Теоретично, нарушеният газообмен, водещ до мозъчна хипоксия, увеличава анаеробния мозъчен метаболизъм, което води до натрупване на кисели метаболити. Това може да се изрази в промени на мозъчния кръвоток, с дилатация на мозъчните съдове и мозъчен оток, което клинично да се изяви с главоболие и различни по степен количествени и/или качествени промени в съзнанието.

Участие на макрофагите

Макрофагите също участват в патогенезата на болката. Те, като клетки на имунната система, стимулират производството на възпалителни медиатори като IL-1 β , TNF и брадикинини. Тези медиатори основно повлияват функцията на сензорните неврони в областта на дорзалния коренов ганглий (DRG) и чрез сложни процеси на сенсибилизация (активиране) могат да предизвикат болка и хипералгезия [28]. Макрофагите допринасят както за иницирането на болковата симптоматика (остър тип болка), така и за поддържането на такава (хроничен тип болка) [29]. Тези клетки могат да приемат различни фенотипове: възпалителен (M1) фенотип, когато инфилтрират DRG по време на острата възпалителна болка, и разделителен (M2) фенотип, който вероятно работи чрез възстановяване на митохондриалните функции на невроните, т.е. да участват в репаративните функции [30]. Ефектът им се определя чрез няколко сложни оси (сигнални пътища). Мембранный гликопротеин OX-2 (CD200), който се експресира върху клетките от миелоидната линия и неговия рецептор (CD200R), действат като важни контролни точки на имунния отговор посредством инхибиране на сигналните пътища на митоген-активираната протеин киназа (MAPK) и липидните кинази (PI3K/Akt) [31]. Така, инхибиторната ос CD200/CD200R работи за предотвратяване на прекомерния възпалителен стимул, дори когато е вторичен спрямо инфекциозни агенти. Чрез сигнални мрежи, включващи молекули и транскрипционни фактори, тя може да насърчи поляризацията на макрофагите към полезния фенотип M2. Това дава основания да се работи в посока модулиране на CD200/CD200R инхибиторната ос, което би довело до намаляване на болката и отслабване на свръхвъзпалителния отговор, вследствие на инфекцията. Активирането на същата ос повишава още производството на интерферон (IFN) и вирусния клирънс [32].

Участие на свръхактивност на имунната система

Не на последно място, се обсъжда и ролята на свръхактивността на имунната система, която се наблюдава при част от пациентите, заразени със SARS-CoV-2, т.нар. „цитокинова буря“, резултат на активно имуномедирано възпаление. Тя се получава вследствие на дисрегулацията в производството на разтворими имунни медиатори. Настъпва активиране и инхибиране на различни подтипове имунни клетки и следователно дисрегулация между производството на медиатори с противовъзпалително действие и вещества, които предизвикват извличане на други клетъчни елементи, увреждане на ендотела и промяна на микроциркулацията. Освобождават се провъзпалителни цитокини като IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 и IL-12, както и IFN- γ индуцируем протеин (IP10; наричан също мотив хемокинов лиганд 10, CXCL10), макрофагов възпалителен протеин 1A (MIP1A) и моноцитен хемоатрактант протеин-1 (MCP1) [33].

ТИПОВЕ БОЛКА ПРИ COVID-19

Спектърът на болката при пациенти с COVID-19 е хетерогенен и най-често се регистрира главоболие, гърлобол (ангина), артралгии, миалгии, гръдна болка (вкл. плевродиния), абдоминална болка, невропатна болка и други.

Болката в гърлото (гърлобол) е един от най-честите симптоми. Честотата му варира в рамките на 12.5-23.2% от пациентите [34]. Предполага се, че механизмите за поява на този симптом са подобни както при другите респираторни вируси. Основна е ролята на възпалителни медиатори (напр. простагландини и брадикинин) в дихателните пътища в отговор на инфекцията със SARS-CoV-2, като по този начин се засягат сетивните нерви в тъканните структури на гърлото [35]. Друг фактор е свързването на вируса с рецептора му, който се експресира и по епителните клетки на фаринкса, като това води до клетъчна деструкция и последващо възпаление.

При пациентите с COVID-19 може се наблюдава и болката в гърдите. Болката в гърдите се определя като дискомфорт или болка в областта между шията и горната част на корема. Според различни автори честотата на този симптом варира в рамките 1.6-17.7% [36]. Болката в гърдите може да бъде рисков фактор за развитие на тежък COVID-19 или смърт [37]. Предполага се, че болката в гърдите може да е резултат от сър-

дечно увреждане или плеврална възпалителна инфекция [38]. Кардиомиоцитите притежават ACE2 рецептори и вирусът може директно да нахлуе в тях и да причини миокардно увреждане, което да доведе до покачване на биомаркерите за миокардна некроза [39]. Увреждането може да настъпи и в хода на една тежкопротичаща възпалителна реакция, т.нар. „цитокинова буря“. Също така някои възпалителни медиатори, освободени в плевралното пространство, могат да задействат рецептори за болка в плеврата, като по този начин причиняват болка в гърдите [40]. Сърдечното увреждане може да е резултат и на респираторна дисфункция и хипоксемия, предизвикана от COVID-19 [41].

В спектъра на болковите изяви присъства и абдоминалната болка. При пациентите с COVID-19 болката в корема може да е една от първите прояви на заболяването. Честотата ѝ варира в рамките на 1,9-14,5% [42]. В патогенезата на коремната болка участват няколко фактора. ACE2 се експресира в изобилие в стомашно-чревния тракт, особено в тънките и дебелите черва, следователно SARS-CoV-2 може да атакува храносмилателната система чрез свързване с ACE2 и да причини болка чрез директната вирусна инвазия [43]. Пневмонията е най-честата екстраабдоминална причина за коремна болка, особено в детска възраст, като увеличените мезентериални лимфни възли се считат за потенциален участник в механизъм при наличие на коремна болка [44].

При пациентите със SARS-CoV-2 често се установяват и болки от страна на мускулно-скелетната система – артралгии и миалгии. **Миалгията** представлява симптом на мускулна болка или дискомфорт и се манифестира при системна или локална инфекция [45]. Тя обикновено е по-скоро дифузна, отколкото локализирана. Според различни източници честотата варира от 49.3 до 60.9% при пациентите с COVID-19 [46]. Миалгията по време на инфекция със SARS-CoV 2 се свързва с повишените нива на интерлевкин-6. ACE2 се експресира от миоцитите на скелетните мускули, т.е. вирусът може директно да инфектира мускулните клетки и да доведе до клетъчна деструкция, което се установява с покачване на стойностите на КФК и ЛДХ в серума на болните [47]. Също така възпалителните цитокини стимулират производството на простагландин E2, а простагландин E2 медира болката чрез периферни болкови рецептори. Засягането на периферната нервна система при инфекция със SARS-CoV-2

също може да доведе до мускулна болка [48]. Артралгиите представляват болки в ставите. Те не са често срещан симптом – приблизително 2,5% от пациентите с COVID-19 съобщават за артралгия [49]. **Артралгията** по време на инфекция със SARS-CoV-2 се свързва с повишените нива на провъзпалителни цитокини като интерлевкин-6, интерлевкин-1 и TNF-алфа. ACE2 се експресира от синовиоцитите, т.е. вирусът може да навлезе в синовиалната мембрана. Подобно на миалгиите, и тук възпалителните цитокини стимулират производството на простагландин E2, който медира болката чрез периферни болкови рецептори.

Като най-честа болкова проява при болните с COVID-19 се определя главоболието. Механизмът на предизвиканото от COVID-19 главоболие остава неясен. Честотата му варира от 35.4 до 55.8% от пациентите [50]. Възможни са няколко причини. При болните с COVID-19, които споделят за главоболие, се установяват повишени нива на цитокини в серума [51], като тумор-некротизиращия фактор (TNF), интерлевкин-2 (IL-2) и гранулоцит-макрофаг-колония стимулиращия фактор (GM-CSF) [52]. Доказано е участието на тези цитокини, освободени от имунните клетки в отговор на други вирусни инфекции, като причина за поява на главоболие [53]. Също така, когато SARS-CoV-2 нахлуе в белодробната тъкан, може да причини нарушения на алвеоларния газообмен, което да доведе до хипоксия в мозъка, увеличаване на анаеробния метаболизъм на митохондриите в мозъчните клетки и натрупване на киселинни метаболити. Това води до обструкция на церебралния кръвен поток, оток на мозъчните клетки, цереброваскуларна дилатация и главоболие поради исхемия и конгестия [54]. Освен това главоболието може да е резултат от директното нахлуване на SARS-CoV-2 в нервната система.

Това често провокира появата и на други неврологични симптоми освен главоболието, като замаяност, гадене и повръщане [55].

Патоанатомично, при аутопсията на пациенти с COVID-19, се наблюдават конгестия и оток на мозъчната тъкан, както и невронална дегенерация. SARS-CoV-2 се установява и в гръбначномозъчната течност. Невронният път е важен начин невротропните вируси да навлязат в централната нервна система. Правени са експериментални проучвания при трансгенни мишки, които показват, че представители на семейство коронавируси като SARS-CoV или коронавируса на блискоизточния респираторен синдром (MERS-COV) могат да навлизат в някои области на мозъка чрез обонятелните нерви, когато се прилага интраназално. Възможно е и ретроградно инфилтриране на вируса в ЦНС участъци като нервус тригеминус чрез очната конюнктива или чрез вкусовите пъпки на езика при попадане на аерозолни капчици, съдържащи SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болката е субективен симптом, свързан с много широк спектър от заболявания, включително и COVID-19. Патогенетичните механизми на болката при различни заболявания не са идентични. Обсъждат се и се проучват сложни взаимодействия на клетъчно и междуклетъчно ниво, част от които са изяснени.

Болковият пълзел предстои да бъде уточнен и в светлината на COVID-19. Психоемоционалното състояние и функцията на имунната система са тясно свързани и определят значителна част от болковите усещания. Персонализираната медицина и индивидуална грижа за всеки болен, включително от COVID-19, са необходимост.

PAIN IN COVID-19 AND FEATURES OF PATHOGENETIC MOLECULAR MECHANISMS

S. Bogdanova-Petrova¹, T. Shivacheva¹, Ts. Georgiev¹, P. Petrov²¹First Department of Internal Medicine, Medical University Prof. Dr. P. Stoyanov – Varna²Department of Psychiatry and Medical Psychology, Medical University Prof. Dr. P. Stoyanov – Varna

Abstract. Although it has been almost three years since the World Health Organization (WHO) declared a pandemic, COVID-19 is still an unsolved problem, thereby attracting great scientific interest. The disease has a heterogeneous clinical picture with multiple manifestations from different organs and systems. Currently, COVID-19 is perceived as a polysyndromic inflammatory disease involving not only the respiratory system, but also the musculoskeletal system, the cardiovascular system, the skin, the excretory and the nervous system, and is accompanied by a number of hematological, gastrohepatoenterological and endocrine disorders. Various pain phenomena also appear in the clinical presentation of the disease, often as a single manifestation or in combination with symptoms from different organs and systems. The pathogenesis of pain is complex and there is still no consensus on the exact driving mechanisms. Several different signaling pathways play an important role in the generation of pain impulses and perception. They are different for different types of pain. At this stage, the role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE), the renin-angiotensin system (RAS), angiotensin 2 receptors (AT2R), direct neuronal invasion of the virus, the involvement of pro-inflammatory cytokines, hypoxia, the involvement of macrophages, is discussed, as well as the role of overactivity of the immune system, causing the so-called “cytokine storm”. Pain is the result of complex biochemical processes influenced to varying degrees by biological, physiological and social factors. Our knowledge at this stage remains scarce and is the subject of many studies on the key pathogenic mechanisms. Therefore, the purpose of this review is to describe the known mechanisms for the occurrence and persistence of pain in patients with COVID-19, as well as to classify the pain phenomena and present its most common localizations. The diagnosis and treatment of COVID-19 and associated pain should be carried out by a multidisciplinary team of specialists, given the heterogeneous clinical presentation of the disease.

Key words: COVID-19, pain, pathogenetic mechanisms

INTRODUCTION

Although almost three years have passed since the World Health Organization (WHO) declared a pandemic, COVID-19 is still an unsolved problem, thereby attracting great scientific interest. The coronavirus disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, was first found in Wuhan (China) in late 2019 and quickly spread across the world. Since then, humanity has faced an unprecedented threat that has drastically changed our lives in every aspect triggering healthcare, social and economical crises. It is evident that COVID-19 has a heterogeneous clinical presentation, while the pathogenetic mechanisms of the disease are still under extensive research.

Our understanding of the disease, originally thought to be a flu-like illness, has drastically changed over the course of the pandemic. Currently, COVID-19 is perceived as a polysyndromic inflammatory disease involving not only the respiratory system, but also the musculoskeletal system, the cardiovascular system, the skin, the excretory and nervous systems,

and is accompanied by a number of hematological, gastrohepatoenterological and endocrine disorders. It became clear that the disease can have a heterogeneous clinical manifestation. Pathogenetic mechanisms of the disease are still the subject of extensive research. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage” [1].

Pain is the result of complex biochemical processes and is influenced to varying degrees by biological, physiological and social factors. It is a subjective experience experienced only in the solitude of our individual minds, and the perception of pain is not always proportional to the intensity of tissue damage or the unwanted stimulus. Many studies have been done to determine the dependence of pain on various factors such as degree of inflammation, severity of disease, duration of symptoms, etc. Pain can also lead to psycho-emotional manifestations in patients; acute pain is known to often cause anxiety, while chronic pain is more likely to lead to depression.

The purpose of this review is to describe the known mechanisms for the occurrence and persistence of pain in patients with COVID-19, as well as to classify the pain phenomena and present its most common localizations.

PATHOGENETIC ASPECTS OF PAIN IN COVID-19

The pathogenesis of pain is complex and there is still no consensus on the exact driving mechanisms. There are several different signaling pathways that have been implicated in the generation of pain impulses and pain perception, presented in Figure 1.

ACE2 involvement

At this point, we know that the SARS-CoV-2 virus uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a cellular entry receptor. The entry “spike protein” – S, consists of subunits S1 and S2, which are responsible for membrane attachment and fusion, respectively. Spike protein binds to the human ACE2 (hACE2) receptor in the cell membrane via the S1 subunit of the receptor-binding domain (RBD) [2]. The transmembrane protease serine protease-2 (TMPRSS-2) and the host cell ADAM metalloproteinase domain 17 (ADAM17) are required for the capture of the S protein to enable viral and host membrane fusion via the S2 subunit [3]. Consequently, SARS-CoV-2 enters the cell by endocytosis and the viral RNA is released for replication and translation from the host cell. Subsequently, viral assembly and

exocytosis of the new viral particles that will infect new cells take place.

ACE2 is a metalloproteinase ectoenzyme that is found in almost all human organs. Its expression varies in different organs and tissues and is greatest in epithelial cells of the lower respiratory tract, such as type II alveolocytes, secretory cells, vascular endothelium, nasal cilia and olfactory cells [4]. It is also found in gastrointestinal tract, cardiac muscle, corneal epithelium, synovial membrane, kidney epithelium, bile duct, gallbladder epithelium, testicular Sertoli cells, and alveolar macrophages [5]. ACE2 plays an essential role in the renin-angiotensin system (RAS) maintaining the fluid and electrolyte balance.

RAS involvement

All the elements involved in the renin-angiotensin (RAS) system are targets of viral damage, therefore in the genesis of disease symptoms, including pain.

Serum renin, which is synthesized by the kidneys, is converted into angiotensin I (Ang I) under the influence of angiotensinogen. The main function of angiotensin-converting enzyme (ACE) is to convert angiotensin I to angiotensin II (Ang II). The active form is actually angiotensin 1-7 (Ang-(1-7)). It is an octapeptide hormone that acts by binding to two types of G-protein coupled receptors (GPCRs), Ang I type 1 (AT1) receptor (AT1R) and Ang type 2 (AT2) receptor (AT2R) [6]. Viral interactions with GPCR and Mas receptors are the most relevant to pain from the perspective of this review. Furthermore, octapeptide Ang-(1-7) has a very high affinity for the Mas receptor and is about 100 times more se-

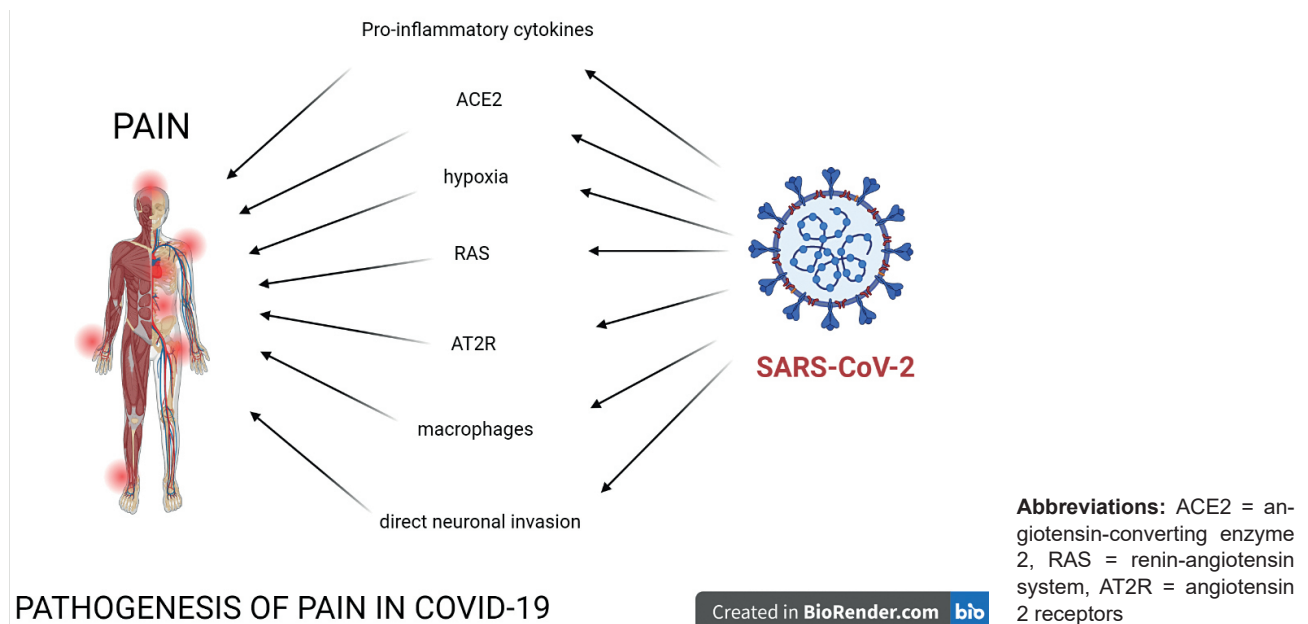


Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of pain in COVID-19

lective compared to AT1R and AT2R. MasR is widely distributed and expressed in the central (CNS) and peripheral nervous system (PNS), including the dorsal root ganglion (DRG) and spinal cord [7].

Experimental models have been performed that found that Ang-(1-7) can reduce the production of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , interferon (IFN)- γ and IL-6 and simultaneously lead to an increase in the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10. Ultimately, this leads to a decrease in MAPKs, JNK and PI3K signaling. The conclusion of this signaling pathway is that it is the activation of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis that provides some anti-inflammatory effect.

Angiotensin 2 receptors (AT2R) involvement

Angiotensin 2 receptors (AT2R) are also involved in the pathogenesis of pain. This receptor subtype is directly related to pain control and may act as a co-protagonist, especially in acute pain [8]. In case of SARS-CoV-2 binding, the host AT2R and Mas-mediated Ang-(1-7) effects have essential role in direct viral damage. SARS-CoV-2 can cause a decrease in ACE2 levels on cell surfaces, which can lead to the accumulation of angiotensin 2 (Ang-II). This directly leads to RAS hyperactivation and increased oxidative stress [9]. On another note, diverse angiotensinogen cleavage products may act as neurosignalling molecules and/or neuromediators and their effects on certain receptors and post-receptor pathways may trigger a pathogenic cascade that affects the spinal transmission of nociceptive information can take place. Thus, SARS-CoV-2 infection may directly affect these mechanisms by altering the balance between the neuromodulatory systems of nociception leading to the onset of pain.

Activation of angiotensin 1 receptors (AT1R) affects nociception by phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) (10). Furthermore, the Ang II octapeptide is not the only cleavage product derived from the action of ACE2. Angiotensin III (Ang III), which is a C-terminal metabolite of angiotensin II, can also bind to AT1R and participate in spinal nociceptive transmission [11]. Therefore, SARS-CoV-2 infection in the human dorsal horn may disrupt the balance between two opposing systems: the ACE/Ang II/AT1 receptor axis and the ACE2/Ang (1-7)/MAS axis [12].

AT2R is also involved in pain control and may play a protagonist/co-protagonist role [13]. The exact signaling pathway still remains unclear, but the coupling of AT2R with the G-protein is discussed

as a working hypothesis. It ensures the activation of serine/threonine protein phosphatase 2A (PP2A) in neurons, the generation of prostaglandin E2 from arachidonic acid by the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1). This ultimately stimulates K⁺ channels and causes hyperpolarization of plasma membranes [14]. There are other signaling pathways such as the release of bradykinin and nitric oxide (NO). There is evidence that angiotensin II can induce COX-2 induction. This activates the inflammatory cascade, various cytokines, metalloproteinases and proinflammatory mediators are released.

CNS involvement

The pain may also be the result of the direct neuronal invasion of the virus because it has a pronounced tropism to the nervous tissue. SARS-CoV-2 has also been detected in cerebrospinal fluid [15]. The central nervous system (CNS) can also be affected by a retrograde mechanism. Respiratory droplets containing SARS-CoV-2 reach the nasal mucosa, and the virus can directly infect olfactory sensory neurons, then enter the brain via the olfactory nerve [16]. SARS-CoV-2 can spread to the CNS through the vessels because the capillaries (blood and lymphatic) found in the nasal mucosa express ACE2 receptors. ACE2 receptors are also expressed in glial cells as well as in neurons. The high affinity of the virus for these receptors can cause direct damage to neuronal cells, most commonly sensory neurons [17]. In support of the fact that SARS-CoV-2 possesses neurotropism is that part of the clinical manifestations of the disease is neuropathy, accompanied with or without neuropathic pain [18]. Namely, the ability to invade the central nervous system [19] is considered to be the cause of one of the most common symptoms of the disease – anosmia and dysgeusia [20]. It is assumed that it is actually dysautonomia [21] due to brainstem invasion [22].

One of the hallmarks of the disease is the dissociation between oxygen desaturation and the absence of overt dyspnea, which is currently attributed to brainstem dysfunction [23]. The propensity of the virus for neuronal invasion may result in those who recover from the acute stage of the disease not only experiencing chronic respiratory symptoms (cough, shortness of breath) and difficulty returning to their usual motor capacity (so-called prolonged COVID) [24], but also with long-term neurological consequences such as dysautonomia, neuromuscular weakness, easy fatigue, cognitive impairment and anxiety [25]. The presence of the virus and its replication in nervous tissue is difficult to prove in clinical

practice. Therefore, virus/ACE2 binding and receptor expression in neural tissue does not necessarily mean that SARS-CoV-2 causes direct CNS and/or PNS damage in all patients. Chronic pain manifestations manifesting as diffuse myalgias and arthralgias could be an expression of nociceptive pain, which from a pathophysiological point of view usually refers to the presence of tissue damage.

Cytokines involvement

The involvement of pro-inflammatory cytokines is also discussed [26]. From the studies done to date, it is clear that the levels of cytokines in the serum of patients with COVID-19 are elevated, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin 2 (IL-2) and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) [27]. This is discussed as one of the pathophysiological mechanisms of the occurrence of one of the most common pain symptoms in the disease, namely headache.

Hypoxia involvement

Hypoxia, which occurs as a result of the viral invasion of the lung parenchyma, also has an influence. Theoretically, impaired gas exchange leading to cerebral hypoxia increases anaerobic cerebral metabolism, leading to the accumulation of acidic metabolites. This can lead to changes in cerebral blood flow, with dilatation of cerebral vessels and cerebral edema, which clinically manifests with headache and varying degrees of quantitative and/or qualitative changes in consciousness.

Macrophages involvement

Macrophages are also involved in the pathogenesis of pain. They, as cells of the immune system, stimulate the production of inflammatory mediators, such as IL-1 β , TNF and bradykinins. These mediators primarily affect the function of sensory neurons in the dorsal root ganglion (DRG) region and through complex processes of sensitization (activation) can induce pain and hyperalgesia [28]. Macrophages contribute to both the initiation of pain symptoms (acute type of pain) and the maintenance of pain (a chronic type of pain) [29]. These cells can adopt different phenotypes: an inflammatory (M1) phenotype when they infiltrate the DRG during acute inflammatory pain, and a divisive (M2) phenotype that probably works by restoring the mitochondrial functions of neurons, i.e. to participate in reparative functions [30]. Their effect is determined by several complex axes (signaling pathways). The membrane glycoprotein OX-2 (CD200), which is expressed on cells of the myeloid lineage, and its receptor (CD200R) act

as important checkpoints of the immune response by inhibiting the signaling pathways of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and lipid kinases (PI3K/Akt) [31]. Thus, the inhibitory CD200/CD200R axis works to prevent excessive inflammatory stimulus, even when secondary to infectious agents. Through signaling networks involving molecules and transcription factors, it can promote the polarization of macrophages towards the beneficial M2 phenotype. This gives reason to work in the direction of modulating the CD200/CD200R inhibitory axis, which would lead to a reduction of pain and attenuation of the hyperinflammatory response due to infection. Activation of the same axis further increases interferon (IFN) production and viral clearance [32].

Involvement of the hyperactivated immune system

Last but not least, the role of overactivity of the immune system, which is observed in part of the patients infected with SARS-CoV-2, is also discussed. A "cytokine storm" resulting from active immune-mediated inflammation occurs as a result of dysregulation in the production of soluble immune mediators. There is activation and inhibition of different subtypes of immune cells and, therefore, a dysregulation between the production of mediators with anti-inflammatory action and substances that cause extraction of other cellular elements, damage to the endothelium and alteration of the microcirculation. Proinflammatory cytokines such as IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, and IL-12 are released, as well as IFN- γ inducible protein (IP10; also called chemokine motif ligand 10, CXCL10), macrophage inflammatory protein 1A (MIP1A) and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) [33].

TYPES OF PAIN IN COVID-19

The spectrum of pain in patients with COVID-19 is heterogeneous and the most common symptoms are headache, sore throat (angina), arthralgias, myalgias, chest pain (including pleurodynia), abdominal pain, neuropathic pain and others.

Sore throat is one of the most common symptoms. Its frequency varies within 12.5-23.2% of patients [34]. It is assumed that the mechanisms for the appearance of this symptom are similar to those of other respiratory viruses. The role of inflammatory mediators (e.g., prostaglandins and bradykinin) in the airways in response to SARS-CoV-2 infection is central, thereby affecting sensory nerves in tissue structures of the throat [35]. Another factor is the binding of the virus to its receptor which is also ex-

pressed on the epithelial cells of the pharynx, leading to cell destruction and subsequent inflammation.

Patients with COVID-19 may also experience chest pain. Chest pain is defined as discomfort or pain in the area between the neck and upper abdomen. According to different authors, the frequency of this symptom varies between 1.6-17.7% [36]. Chest pain may be a risk factor for developing severe COVID-19 or death [37]. It has been suggested that chest pain may result from cardiac damage or pleural inflammatory infection [38]. Cardiomyocytes possess ACE2 receptors, and the virus can directly invade them and cause myocardial damage, leading to an increase in biomarkers of myocardial necrosis [39]. The damage can also occur in the course of a severe inflammatory reaction, the so-called “cytokine storm”. Also, certain inflammatory mediators released into the pleural space can activate pain receptors in the pleura, thereby causing chest pain [40]. Cardiac damage may also result from respiratory dysfunction and hypoxemia induced by COVID-19 [41].

Abdominal pain is also present in the spectrum of pain manifestations. In patients with COVID-19, abdominal pain may be one of the first symptoms of the disease. Its frequency ranges from 1.9-14.5% [42]. Several factors are involved in the pathogenesis of abdominal pain. ACE2 is abundantly expressed in the gastrointestinal tract, especially in the small and large intestines, therefore SARS-CoV-2 can attack the digestive system by binding to ACE2 and cause pain through direct viral invasion [43]. Pneumonia is the most common extra-abdominal cause of abdominal pain, especially in childhood, and enlarged mesenteric lymph nodes are considered a potential contributing mechanism in the presence of abdominal pain [44].

In patients with SARS-CoV 2, pains from the musculoskeletal system – arthralgias and myalgias – are often found. Myalgia is a symptom of muscle pain or discomfort and is also manifested in systemic or local infection [45]. It is usually diffuse rather than localized. According to different sources, the incidence varies from 49.3 to 60.9% in patients with COVID-19 [46]. Myalgia during SARS-CoV 2 infection is associated with elevated levels of interleukin-6. ACE2 is expressed by skeletal muscle myocytes, i.e., the virus can directly infect muscle cells and lead to cell destruction, which is established by an increase in the values of CPK and LDH in the serum of patients [47]. Also, inflammatory cytokines stimulate the production of prostaglandin E2, and prostaglandin E2 mediates pain through peripheral pain receptors. Involvement of the peripheral

nervous system in SARS-CoV 2 infection can also lead to muscle pain [48]. Arthralgias are joint pains. They are not a common symptom, and approximately 2.5% of patients with COVID-19 report arthralgia [49]. Arthralgia during SARS-CoV 2 infection is associated with increased levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6, interleukin-1 and TNF alpha. Synoviocytes express ACE2, i.e., the virus can enter the synovial membrane. Like myalgias, inflammatory cytokines stimulate the production of prostaglandin E2, which mediates pain through peripheral pain receptors.

The most common pain symptom in patients with COVID-19 is a headache. The mechanism of headaches caused by COVID-19 remains unclear. Its frequency varies from 35.4 to 55.8% of patients [50]. Several reasons are possible. In patients with COVID-19 who report headaches, elevated serum levels of cytokines [51] such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin 2 (IL-2), and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) have been found [52]. These cytokines, released by immune cells in response to other viral infections, have been implicated as a cause of headache [53]. Also, when SARS-CoV-2 invades the lung tissue, it can cause disorders of alveolar gas exchange, leading to hypoxia in the brain, an increase in the anaerobic metabolism of mitochondria in brain cells, and the accumulation of acidic metabolites. This leads to cerebral blood flow obstruction, brain cell edema, cerebrovascular dilatation, and headache due to ischemia and congestion [54]. Additionally, headaches may result from direct invasion of the nervous system by SARS-CoV-2. This often leads to neurological symptoms other than headache, such as dizziness, nausea, and vomiting [55].

Pathoanatomically, brain tissue congestion and edema as well as neuronal degeneration were observed at autopsy of patients with COVID-19. SARS-CoV-2 is also found in cerebrospinal fluid. The neuronal pathway is an important way for neurotropic viruses to enter the central nervous system. Experimental studies have been done in transgenic mice that show that members of the coronavirus family, such as SARS-CoV or the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV), can enter some areas of the brain via the olfactory nerves when administered intranasally. Retrograde infiltration of the virus into CNS areas such as the trigeminal nerve through the conjunctiva of the eye or through the taste buds of the tongue upon exposure to aerosol droplets containing SARS-CoV-2 is also possible.

CONCLUSION

Pain is a subjective symptom associated with a very wide range of diseases, including COVID-19. Pathogenetic mechanisms of pain in different diseases are not identical. Complex interactions at the cellular and intercellular levels are discussed and explored, some of which have been elucidated.

The pain puzzle is yet to be clarified in light of COVID-19. The psycho-emotional state and the function of the immune system are closely related and determine a significant part of pain sensations. Personalized medicine and individual care for each patient, including those from COVID-19, is a necessity.

Библиография / References

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S., 2020.
4. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98:505-553.
5. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, et al. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:49-64.
6. Passos-Silva DG, Verano-Braga T, Santos RA. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions. *Clin Sci*. 2013;124:443-456.
7. Nemoto W, Ogata Y, Nakagawasai O et al. Angiotensin (1-7) prevents angiotensin II-induced nociceptive behaviour via inhibition of p38 MAPK phosphorylation mediated through spinal Mas receptors in mice. *Eur J Pain*. 2014;18:1471-1479.
8. Danser AH, Anand P. The angiotensin II type 2 receptor for pain control. *Cell*. 2014;157:1504-1506.
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-1659.
10. Nemoto W, Yamagata R, Nakagawasai O, et al. Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;872:172950.
11. Nemoto W, Ogata Y, Nakagawasai O et al. Involvement of p38 MAPK activation mediated through AT1 receptors on spinal astrocytes and neurons in angiotensin II- and III-induced nociceptive behavior in mice. *Neuropharmacology*. 2015;99:221-231.
12. Su S, Cui H, Wang T et al. Pain: a potential new label of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;87:159-160.
13. Soda K, Nakada Y, Iwanari H, Hamakubo T. AT2 receptor interacting protein 1 (ATIP1) mediates COX-2 induction by an AT2 receptor agonist in endothelial cells. *Biochem Biophys Rep*. 2020;24:100850.
14. Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. Satarker and Nampoothiri, 2020; WHO, 2020b A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579, 265-269.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses, *Brain Behav Immun*. 2020 Jul; 87():18-22.
16. Li Z, Liu T, Yang N et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain., *Front Med*. 2020 Oct; 14(5):533-541.
17. Mihály Balogh, Clarissa Aguilar, Nicholas T. Nguyen, Andrew J. Shepherd, Angiotensin receptors and neuropathic pain, 2021.
18. Nemoto W, Yamagata R, Nakagawasai O, et al. Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice. *Eur J Pharmacol*. 2020;872:172950
19. Tong JY, Wong A, Zhu D et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(1):3-11 Wu et al., 2020a
20. Ellul MA, Benjamin L, Singh et al, Neurological associations of COVID-19, *The Lancet Neurology*, 2020,19(9),767-783.
21. Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses, *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020,87,18-22, ISSN 0889-1591
22. Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic, *The Lancet Psychiatry*, 2020,7(7),611-627.
23. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ* 2020;370:m3489
24. Toscano et al. Social Isolation and Stress as Predictors of Productivity Perception and Remote Work Satisfaction during the COVID-19 Pandemic: The Role of Concern about the Virus in a Moderated Double Mediation; *Sustainability* 2020, 12(23), 9804,
25. Valent A, Dudoignon E, Ressaire Q et al. Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: A preliminary report from a French academic centre, *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2020,39(6),740-741.
26. Neurath MF, COVID-19 and immunomodulation in IBD., *Gut*. 2020 Jul; 69(7):1335-1342.
27. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768.
28. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review. *Neuromodulation*. 2015;18:24-32.
29. Yu X, Liu H, Hamel KA, et al. Dorsal root ganglion macrophages contribute to both the initiation and persistence of neuropathic pain. *Nat Commun*. 2020;11:264.
30. Hayakawa K, Esposito E, Wang X et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature* 2016;535, 551-555.
31. Hayakawa K, Wang X, Lo EH. CD200 increases alternatively activated macrophages through cAMP-response element binding protein – C/EBP-beta signaling. *J Neurochem*. 2016;136:900-906.
32. Karnam G, Rygiel TP, Raaben M, et al. CD200 receptor controls sex-specific TLR7 responses to viral infection. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002710.

33. Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel middle east respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol.* 2013;94:2679-2690.
34. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
35. Oxford JS, Leuwer M, Acute sore throat revisited: clinical and experimental evidence for the efficacy of over-the-counter AMC/DCBA throat lozenges, *Int J Clin Pract.* 2011 May; 65(5):524-30.
36. Wang R, Pan M, Zhang X et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China, *Int J Infect Dis.* 2020 Jun; 95():421-428.
37. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China, *Mech Ageing Dev.* 2020 Jun;188:111255.
38. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802.
39. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009.
40. Reamy BV, Williams PM, Odom MR. Pleuritic chest pain: sorting through the differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;96(5):306-312.
41. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260.
42. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.
43. Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e1833.
44. Moustaki M, Zeis PM, Katsikari M, et al. Mesenteric lymphadenopathy as a cause of abdominal pain in children with lobar or segmental pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(4):269-273.
45. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718-725.
46. Bogdanova-Petrova S, Georgiev T, Shivacheva T, et al. Rheumatic Manifestations In Covid-19 Patients – Single-Center Experience Amidst The Pandemic, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021; (pos1224), 80:896.
47. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *Eur J Neurol.* 2013;20(7):997-1005.
48. Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatol Int.* 2020;40(5):823.
49. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020.
50. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
51. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69:1335-1342.
52. Marchioni E, Minoli L. Headache attributed to infections nosography and differential diagnosis. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:601-626.
53. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020.
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
55. Mao L, Wang MD, Chen SH et al., Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020.

Постъпил за печат: 4.11.2022 г.

Submitted: 4.11.2022

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р С. Богданова-Петрова, дм
Първа катедра по вътрешни болести
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

✉ Correspondence address:

S. Bogdanova-Petrova, MD
First Department of Internal Medicine
Medical University Prof. Dr. P. Stoyanov – Varna

РЕВМАТОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА IgG4-СВЪРЗАНАТА БОЛЕСТ

Д. Димов

Военномедицинска академия – София

Резюме. Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е имуноопосредствено заболяване, характеризиращо се с тъканна инфилтрация от IgG4(+) плазмоцити, водещо до фиброза и деструкция на засегнатия орган. В обсега на IgG4-СБ влизат всички органи и системи, но в обзора са представени актуални диагностични и терапевтични данни само за локализациите в слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, ретроперитонеума, белите дробове, аортата и артериите, които са терен и на ревматологична патология (васкулити, синдром на Sjogren, СЛЕ, системна склероза и др.).

Ключови думи: IgG4-свързана болест, диагноза, лечение

Имунोगлобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно, имуноопосредствено заболяване, представящо се с туморовидни изменения на един или повече органи, причинени от тъканна инфилтрация с IgG4(+) плазматични клетки с последваща фиброза, което се придружава често, но не винаги, от повишени серумни нива на IgG4.

IgG4-СБ се възприема като ново заболяване, тъй като клиничната му характеристика е установена в началото на новото столетие [16, 22], през 2011 г. вече е легализирано с консенсусно приети наименование и диагностични критерии [35], патоморфология [15] и класификационни критерии [61].

IgG4-СБ би могла да се счита и за старо заболяване, понеже понастоящем включва и 13 заболявания, известни от XX, а някои и от XIX век, разглеждани по-рано като отделни болести (табл. 1).

Таблица 1. Заболявания, разглеждани по-рано като отделни болести, а сега – като част от IgG4-СБ

- Автоимунен панкреатит
- Еозинофилна ангиоцентрична фиброза
- Хипертрофичен пахименингит
- Идиопатичен хипокомплементен тубуло-интерстициален нефрит
- Инфламаторен псевдотумор
- Küttner'ов тумор
- Болест на Mikulicz
- Мултифокална фибросклероза
- Периаортит и периаартериит
- Инфламаторна аортна аневризма
- Ретроперитонеална фиброза (болест на Ormond)
- Тиреоидит на Riedel
- Склерозиращ мезентерит

Обединяването на „стари“ и „нови“ форми на болестта се основава на споделянето на аналогични патоморфология, клиника, серология и терапия.

Патоморфология. 1. Плътен инфилтрат от лимфоцити (Т-клетки > В-клетки) и плазмоцити с образуване понякога на герминативни центрове и с евентуално наличие на еозинофили и базофили. 2. Вплетена фиброза – колагенови нишки, излизащи радиално от център, вплетени в инфилтрираният тъкан. 3. Облитериращ флебит – пълна или частична облитерация от лимфоцити и плазмоцити в стените и лумена на среднокалибрени вени. Ключов признак е наличието на IgG4(+) плазмоцити, докато фиброза или флебит може да липсват в ранния етап или в някои органни локализации. Важно: наличието на неутрофилна инфилтрация, некроза или грануломи е несъвместимо с IgG4-СБ [15, 22, 70].

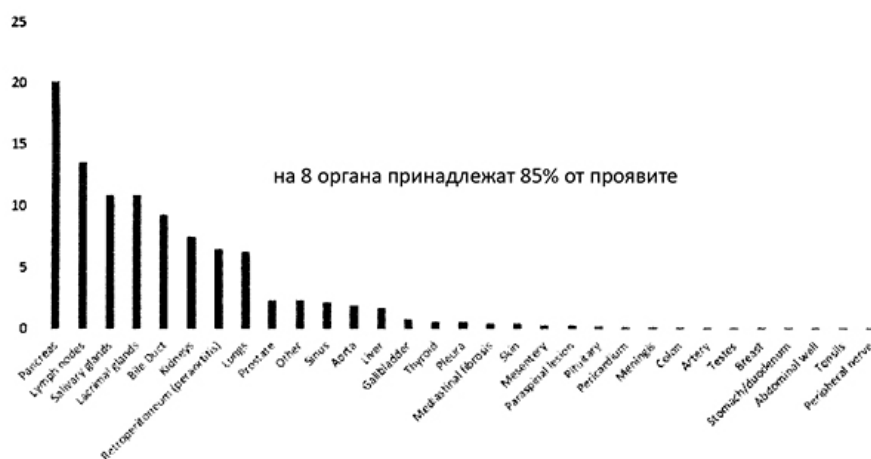
Клиника. Може да бъде засегнат всеки орган (изключение – мозъчният паренхим) поединично или съчетано (едновременно или последователно). Еволюцията е бавна, понякога със задръжки. Засегнатият орган е уголемен и уплътнен, установимо палпаторно или изобразително (СТ, MRT, PET/CT, US). Симптоми – общи (умора, загуба на телло) и специфични за всеки орган, обусловени от развиващата се дисфункция и недостатъчност [8, 23, 60].

Серология. Повишаването на серумното ниво на IgG4 > 1,35 g/l или на съотношението IgG4(+) плазмоцити/IgG [1, 2, 3, 4] плазмоцити > 40% има сензитивност 85% и специфичност 93% относно IgG4-СБ [65]. Тези прагови стойности обаче не се достигат в 20-45% при сигурна IgG4-СБ, но пък се покриват в 15-20% при други заболявания. Поради това IgG4 не се приема за

самостоятелен диагностичен показател, но е полезен за оценка на активността на болестта и на ефекта от лечението [5, 10, 15].

Терапия. Всички органни форми на IgG4-СБ реагират благоприятно на лечение с кортикостероиди (КС), при условие че фиброзата не е напреднала твърде много.

Засягането от IgG4-СБ на всички органи, системи и тъкани прави заболяването обект на всички клинични специалности [8, 23, 52]. Както е онагледено на фиг. 1, отделните органи и системи се засягат нееднакво често, от което следва различната обвързаност на отделните специалности с IgG4-СБ. Сред най-честите IgG4-СБ-увреди са тези на слюнчените и слъзните жлези, бърбреците, ретроперитонеумът, белите дробове и аортата, които са чест терен и на ревматична патология. Неизбежните диференциалнодиагностични и терапевтични съображения налагат запознаването на ревматолозите с гореспоменатите форми на IgG4-СБ.



Фиг. 1. Честота на органните увреждания при IgG4 СБ (Miyabe et al.)
(1717 органни прояви при 758 болни)

IgG4-СВЪРЗАНИ ДАКРИОАДЕНИТ И СИАЛОАДЕНИТ

Слъзните и слюнчените жлези са основен субстрат на описаната през 1888 г. болест на Mikulicz (MD), както и на формулирания през 1933 г. синдром на Sjogren (SS), обединени от Morgan и Castleman в средата на миналия век [40], след което MD се приема за вариант на SS. През последните десетилетия обаче се натрупа достатъчно данни [1, 3, 17, 23, 33, 41, 55, 62], опиращи се на концепцията за IgG4-СБ, че MD и SS са две различни болестни единици. В по-нататъшното изложение наименованието MD се заменя

с IgG4-дакриoadенит и сиалоаденит (IgG4-ДА/СА), обединяващо две номенклатурни форми на IgG4-СБ, като втората включва субмандибуларните, сублингвалните и околоушните (паротидните) жлези. По-нататък в текста и в таблица са представени характерните черти на IgG4-ДА/СА и SS:

– IgG4-ДА/СА засяга почти еднакво често двата пола, а SS – 15-20 пъти по-често жените.

– При SS ксерофтальмията и ксеростомията са водещи симптоми, а при IgG4-ДА/СА те се проявяват само при част от болните, в по-късен стадий и в по-слаба степен. При SS се развива специфичен множествен циркулярен кариес, водещ до ранно обеззъбяване (адентия), а при IgG4-ДА/СА кариесът е по-рядък, от обикновен тип и със значително по-дълго запазване на зъба. Устната лигавица и езикът при IgG4-ДА/СА са с почти нормален изглед, но при SS езикът е сух, с рагади и често с микотична инфекция.

– При IgG4-ДА/СА основен признак е симетричното уголемяване отначало на субмандибуларните жлези, а после и на слъзните, паротидните и сублингвалните, докато при SS се стига до увеличаване само на паротидните, но рядко (в 10-15%) и в по-късен етап.

– IgG4-ДА/СА се придружава по-често от алергичен ринит, бронхиална астма, автоимунен панкреатит, склерозиращ холангит, интерстициален нефрит, а SS – от артралгия.

– Двете заболявания се разминават и по отношение на имунологичните показатели: при SS се установяват

значимо по-често повишени серумни нива на анти-SS-A (Ro) и анти-SS-B (La) антитела, на ревматоиден фактор (RF) и ANA, а при IgG4-ДА/СА – на IgG4 и IgE.

– Хистологично при биопсия на сублингвална или на малка лабиална слюнчена жлеза и при двете болести се установява дифузен лимфоиден инфилтрат, който е по-плътен при IgG4-ДА/СА, а по-рехав при SS. При IgG4-ДА/СА се инфилтрира интерстициумът, но ацинусите остават интактни и секретират, а дуктусите, които са само частично инфилтрирани, са увредени от пролиферация на епитела им с резултат – затруднение в оттока на слюнка. При SS инфилтратът засяга ацинуси-

Таблица 2. Клинико-лабораторна съпоставка между IgG4-ДА/СА (n = 64) и SS (n = 31) (Masaki et al., 2009 г.)

Показател	IgG4-СБ n = 64	SS n = 31	P	Показател	IgG4-СБ n = 64	SS n = 31	P
Ксерофталмия	32,8	< 93,5	< 0,001	RF	26,6	< 87,1	< 0,001
Ксеростомия	37,5	< 87,1	< 0,001	ANA	23,4	< 90,3	< 0,001
Артралгия	15,6	< 48,4	0,001	SS-A/Ro	1,6	< 100,0	< 0,001
Алергичен ринит	40,6 >	6,5	0,001	SS-B/La	0	< 100,0	< 0,001
Автоимунен панкреатит	17,2 >	0	0,014	IgG-mg%	2960,1 >	2473,4	0,042
Интерстициален нефрит	17,2 >	6,5	0,210	IgG4-mg%	1155,3 >	23,5	< 0,001
Интерстициален пневмонит	9,4	< 32,3	0,008	IgE-IU/L	307,4 >	15,3	< 0,005

те с последваща атрофия и склероза, дуктусите са агресивно инфилтрирани, епителът им пролиферира, а базалната мембрана е разрушена [2, 3, 33, 41, 60, 67, 70].

– Имунохистологично се намират IgG4(+) плазмоцити в инфилтратите и при двете болести, но при SS те са оскъдни, а при IgG4-ДА/СА – обилни, надвишаващи в повечето случаи диагностичните прагове за слъзните и слюнчените жлези > 100 IgG4(+) плазмоцити на зрително поле при високо увеличение (ЗПВУ) и същевременно коефициентът (съотношението) IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити е > 40%. При SS стойностите са много по-ниски [2, 15, 38, 41, 67, 70].

– Принос към диференциалната диагноза дава терапевтичният курс с КС – пълно или частично възстановяване на жлезната секреция настъпва при IgG4-ДА/СА, а никакъв ефект – при SS.

Освен от SS, IgG4-ДА/СА трябва да се отграничава от хронични възпаления на слъзните и слюнчените жлези, сиалолитиаза, лимфом, карцином, грануломатоза с полиангиит (ГПА) (Wegener), амилоидоза, болест на Castleman. През 2012 г. японски автори [55] предлагат диагностични критерии за MD, преименувани през 2017 г. [56] относно IgG4-ДА/СА, включващи клинични, серологични и хистологични показатели, които още не са верифицирани.

Лечението на IgG4-ДА/СА досега е било обект на две проучвания. В първото от тях [33], включващо 38 болни, са използвани КС в доза 10-30 мг/ден при мнозинството болни, а при 1/3 (тези с обхващане и на вътрешни органи) – по 40-60 мг/ден. Отчетено е „подчертано подобрене на субективните и обективните симптоми като уголемяването на жлезите“. В хода на последващото снижаване на дозите възниква рецидив при 39% от болните. В крайна сметка 37 от 38-те са оставени на поддържащи дози 2,5-10 мг/ден. При второто проучване [67] върху 7 болни КС в

стартова доза 40 мг/ден довеждат до измерено увеличение на слюнчената секреция при 80%, респ. до значимо намаление ($p < 0,05$) на IgG4 и на съотношението IgG4/IgG в кръвния серум. Не се съобщава за проследяване.

IgG4-СВЪРЗАНА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ

Честотата на IgG4-свързаната бъбречна болест (IgG4-СББ) се определя между 7,0 и 24,6% от всички болни от IgG4-СБ [4, 24, 46, 60], но най-меродавна изглежда тази от мащабното проучване на Wallace [62] – 15,6% (77 от общо 493 болни от IgG4-СБ). Рядко (0-17%) IgG4-СББ е изолирана находка, обратно – в преобладаващата част от случаите (87-100%) тя се среща в съчетание със засягане на други органи, средно 3,4 (слюнчени жлези > лимфни възли > слъзни жлези > панкреас и т.н.) [49]. Съотношението мъже към жени е средно 3 към 1 [25, 36, 49].

Патоморфологично най-честа и характерна находка е тубулоинтерстициалният нефрит (ТИН) – имунни комплекси в тубулната базална мембрана и IgG4(+) плазмоцитна инфилтрация на интерстициума. По-редки форми са: мембранозен гломеруло-нефрит (МГН), бъбречен капсулит, пиелит, уретерит, артериит и бъбречен псевдотумор, които в повечето случаи се съчетават с ТИН [13, 24, 37, 46, 49, 72].

Клиничното протичане дълго време е асимптомно, а по-късно и то рядко – с нехарактерни болки в гърба или корема, олигурия, загуба на телло. Уринарната находка е нормална, но при наличие на МГН може да бъде патологична (протеинурия > хематурия). От кръвните изследвания: хиперкреатинемия и анемия в късните стадии, но много богата имунологична патология – повишаване на общия серумен IgG (в 80-90%) и особено на IgG4 (90-100%), IgE (60-70%), еозинофилия (30-40%), ANA (30%), обаче снижаване на серумния комплемент (СН50, С3, С4) в 40-60% [24, 25, 37, 46].

От изобразителните методи най-полезна информация дава СТ с контраст – най-често хиподензни зони дифузно или като множествени малки възли в паренхимата или на изолирани места в бъбречната капсула. По-рядко: задебеляване на бъбречната капсула или на стената на бъбречното легенче с гладка интралуминална повърхност, дифузно уголемяване на бъбреците или изолирано хиподензно образуване [8, 25, 46, 64].

Хистологично за характерна черта на IgG4-СББ се счита ТИН с изобилие на IgG4(+) плазмацити, особено ако броят на IgG4(+) плазмацити е > 10/ЗПВУ при пункционна биопсия или > 30/ЗПВУ на хирургичен бъбречен биоптат [15, 25] или съотношението IgG4(+) плазмацити/IgG(+) плазмацити е > 40% [15, 24, 49]. Успоредното намиране на вплетена фиброза прави находката почти специфична за IgG4-СББ и същевременно улеснява отграничаването от лекарствения ТИН или ТИН при SS. По-рядко намираните облитериращ флебит или еозинофилия също подкрепят диагнозата IgG4-СББ, но липсата им не я отхвърля.

През 2011 г. едновременно и независимо едно от друго са направени две предложения за диагностични критерии за IgG4-СББ: американско [46], обещаващо сензитивност 100% и специфичност 92%, и японско [55] със стойности 92% и 95% на същите показатели. През 2020 г. японското предложение е подложено на верификация върху нов клиничен материал, което му определя сензитивност 90,9% и специфичност 90% [49]. Досега американските критерии не са верифицирани.

Неотдавна Li и сътр. [30] описват 19 собствени болни с оверлап на ANCA-асоцииран гломерулонефрит (ANCA-GN) с IgG4-СББ и съобщават за 28 аналогични случая, издирени в литературата. Интересно е, че при азиатските пациенти IgG4-СББ се припокрива предимно с микроскопски полиангиит (МПА), а при европейските – с ГПА. По-впечатляващо обаче е самото припокриване на ANCA-GN с IgG4-СББ, доколкото според консенсусния постулат [15, 23] наличието на неутрофилна инфилтрация и на гранулом (черти на ANCA-васкулити) е изобщо несъвместимо с IgG4-СББ. Авторите нямат патогенетично обяснение на тази асоциация. Изказват се две хипотези: асоциацията между ANCA-GN и IgG4-СББ би могла да бъде уникална субпопулация/нозологична единица; при известни обстоятелства IgG4-СББ е отключващ фактор за ANCA-GN.

Терапевтични резултати относно IgG4-СББ най-рано съобщава проучване в САЩ [46]. Продължително (средно 14 мес.) лечение с КС (дозите не са

посочени) довежда до снижаване на серумния креатинин при 17 от 19 болни (89%) от IgG4-СББ с бъбречна недостатъчност, при което липсва корелация между лечебния ефект и типа на хистологичната находка. При 2 от 17 болни (11,7%) настъпва рецидив.

По-широкоаспектни са проучванията върху японски материал. При 43 болни от IgG4-СББ с гломерулна филтрация (ГФ) < 60 мл/мин монотерапията с КС в две дози (< 6 мг и > 6 мг/кг/ден) води бързо до значимо повишаване на ГФ при липса на сигнификантна разлика между резултатите в групите. При 74-месечно проследяване с поддържаща доза КС ≈ 5 мг/ден бъбречната функция се запазва без негативна прогресия в 76% от случаите. Извод: ефективна индукция е постижима с умерени дози, а поддържане – и с по-ниски дози КС ≈ 5 мг/ден [48]. При други 23 японски пациенти с IgG4-СББ лечението с КС 20-50 мг/ден (средно 36 мг/ден), а при 5 от тях и с имunosупресори (ИС), води до нормализиране или намаляване на нискодензните СТ зони у всички (100%), но след 24 мес. поддържаща доза 2,5-9,0 мг/ден се установява фокална или дифузна атрофия на бъбречната кора при 11/23 болни (48%). Съпоставката с множество показатели при старта на терапията установява, че ГФ < 71 мл/мин и повишено серумно ниво на IgE са рискови фактори за бъбречна атрофия при КС лечение на IgG4-СББ.

Оверлапът на ANCA-GN и IgG4-СББ при 19 китайски пациенти, всички с ГФ < 50 мл/мин, а 16 и с повишен серумен креатинин, е третиран с КС (пулсово, после п.о. с 1,0 мг/кг/ден) в комбинация с циклофосфамид (и.в. или п.о.), а при 6 и с плазмафереза. След 16 ± 12 мес. чрез използване на индекса BWAS се отчита при ANCA-GN ремисия (пълна при 6, частична при 9), а с индекса IgG4-RD-RI (Response Index) подобрене също при 78,9% от болните с IgG4-СББ [30].

IgG4-СВЪРЗАНА РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНА ФИБРОЗА

Понастоящем се приема, че IgG4-свързаната ретроперитонеална фиброза (IgG4-СРПФ) обхваща > 75% от пациентите с отдавна познатата болест на Ormond, като IgG4-СРПФ съответства на т.нар. идиопатична форма на тази болест, а останалите < 25% от случаите представляват вторични форми на други болестни състояния (неоплазми, инфекции, лъчелечение, прием на медикаменти [23, 26, 56, 57, 69].

Проучванията, основаващи се на по-малки контингенти [5, 24, 45], сочат относително широк диапазон (7,6-27,0%) на дела на IgG4-СРПФ

сред всички болни от IgG4-СБ. Отново най-правдоподобен изглежда процентът 15,8 (78 от общо 493), установен в студията на Wallace и сътр. [62]. Спрямо общото население обаче заболяемостта и болестността от IgG4-СРПФ са ниски – съответно 0,1-1,3/100,000 души за 1 год., респ. 1,4/100,000 жители. Според всички проучвания по-често засегнати са мъжете – 2,0-3,9 : 1,0 [7, 31, 45, 62, 69]. IgG4-СРПФ се придружава от IgG4-СБ на лимфните възли (25%), черния дроб, бъбреците и панкреаса (12-15%) [62].

Патологоанатомично IgG4-СРПФ е възпалителен инфилтрат от лимфоцити, плазмоцити и макрофаги, разпръснат между дебели неправилни снопове влакна от колаген I тип. Първоначално инфилтратът доминира над фиброзата, но впоследствие съотношението се преобръща. Разпространявайки се в ретроперитонеума, образуването обхваща уретер/и с последваща хидронефроза (двустранна в 25% и едностранна в 75%) и евентуална бъбречна хипотрофия/атрофия. Образуването обхваща и кръвоносни съдове в ретроперитонеума, което се отразява повече на вените: долна празна (оток на долните крайници, по-рядко – тромбоза на дълбоките вени), отколкото на аортата (периаортит/аортит → аневризма), бъбречните артерии (рядко → реновазална хипертония) и илиачните артерии (твърде рядко → стеноза) [7, 31, 45, 61, 69].

Клинично след дълъг латентен период най-рано се проявява болка – в гърба, хълбока, корема, тестисите или в горната част на бедрата, която по характер е тъпа, постоянна, невлияеща се от движения на тялото, рядко коликовидна. По-късно се съобщава за олигурия, отпадналост, намален апетит, загуба на телесна маса. Физикално със закъснение и невини се установяват отоци по краката или на скротума, хидроцеле и/или варикоцеле [24, 31, 57, 58, 69].

Лабораторно при тази органна форма на IgG4-СБ се констатира най-висока честота (75%) и степен на повишаване на CRP и СУЕ и – парадоксално – най-ниска честота на повишаване и концентрация на IgG4 в кръвния серум (средно 176 mg%), както и на IgE. Серумният комплемент е в референтни стойности. Увреждането на бъбречната функция се изяснява с повишаване на креатинемията [29, 31, 59].

От изобразителните методи най-доказателствена е СТ, показваща нехомогенна мекотъкнна формация, обгръщаща антеролатерално абдоминалната аорта и уретер/ите с медиална девиация (изместване навътре) на последните, както и/или на v.cava и aa.iliasae с евентуалната им компресия. MRT може да добави данни за степента на фиброзата, а PET/CT – за наличие и степен на въз-

паление на формацията. Ехографията (US) може да установи промени в големината на бъбреците и наличие на хидронефроза, като е полезна и за проследяване на терапевтичния ефект [7, 21, 45, 57].

При наличие на биопат хистологичното изследване, установяващо обилие на вплетена фиброза и облитериращ флебит и особено имунохистологичното изследване, намиращо > 30 IgG4(+) плазмоцити на ЗПВУ и още повече – коефициент IgG4(+)плазмоцити/IgG(+)плазмоцити > 40%, силно подкрепят диагнозата на IgG4-СРПФ [15, 26, 69].

Диференциално диагностично трябва да се имат предвид хронични инфекции (ТБК, актиномикоза), неоплазми (лимфом, сарком, карциномни метастази, карциноидоза), употребата на лекарства (ерготамин, метисергид, допаминови агонисти, етанерцепт и др.), състояния след лъчелечение или големи абдоминални операции и др. [59].

Основният опит в лечението на IgG4-СРПФ е получен при болни от идиопатична РПФ, от които са изключени вторичните форми, но не са целенасочено проучени спрямо IgG4-СБ [31, 59], а едва наскоро – и от студия с интерес към IgG4 [73]. Средство на избор са КС – като монотерапия в редките случаи на РПФ без ангажиране на уретерите или в комбинация с хирургични методи – при мнозинството болни. Начална доза 0,75-1,0 mg/kg/ден за няколко седмици при 75-95% [59] или 58% [31] от болните води до ремисия – нормализиране на симптоматиката, на лабораторните показатели за възпаление и бъбречна функция, намаляване плътността на ретроперитонеалното образуване и чрез стентирание на уретера/ите – до ликвидиране на хидронефрозата. Дозата на КС постепенно, за 6-9 мес. се свежда до 5,0-7,5 mg/ден. В някои случаи ИС (МТС, МФМ, ЦФМ) се включват като КС-спестяващи средства. Ефектът от лечението както в индуктивната, така и особено в поддържащата фаза (с оглед рецидив) се контролира чрез US, СТ, MRT, рядко чрез PET [7, 31, 38, 59]. Непостигналите ремисия пациенти остават с бъбречна недостатъчност, достигаща понякога до терминална [37].

IgG4-свързана пулмонална болест

Обединявайки две анатомично свързани номенклатурни форми на IgG4-СБ (IgG4-свързана белодробна болест) и IgG4-свързан плеврит), в литературата конкурентно се използват три наименования с едно и също съдържание: IgG4-related lung disease [39, 69], IgG4-related respiratory disease [9, 34, 35], IgG4-related pulmonary disease [28, 56]. В настоящото изложение се дава предимство на третия термин – IgG4-свързана пулмонална болест (IgG4-СПБ).

Досегашните данни за мястото на белите дробове в честотата на органните увреди на IgG4-СБ – 14,2% [60], 23,0% [63], 23,4% [66], осмо място в диаграмата на Miyabe [36] – я поставят малко по-назад от разгледаните досега. Според повечето автори изолираното засягане на белите дробове от IgG4-СБ е много рядко (< 10%), типично е ангажирането заедно с другите вътрешни органи и лимфните възли. Във всички проучвания мъжкият пол е засегнат по-често от женския, съотношение средно 3 : 1 [9, 18, 51, 53, 69].

Патологоанатомично IgG4-СПБ изпъква с голямо разнообразие на тъканните увреди. Класическата вече студия на Inoue [18] ги обобщава до 4 главни субтипа: солидно възлов; кръглова-ти засенчвания тип „матово стъкло“; алвеоларно интерстициален; бронховаскуларен. Към тях по-късно се добавят IgG4-положителните възпалителен псевдотумор [68], плеврални лезии [42, 51] и хилусна лимфаденопатия [34].

На този богат патологоанатомичен терен протичането е парадоксално асимптомно при 23%, 40%, дори при 75% от болните, като от симптомните най-честа е сухата кашлица (53-67%), следвана от фебрилитет (30-40%), задух при усилие (15-30%), болки в гърдите (20%) [3, 5, 18, 35, 42, 62, 69]. При до 20% от случаите се съобщава за признаци на алергия на ГДП, астма и в 5% – за аутоимунно състояние [18, 53, 62, 69].

Лабораторно във висок процент са повишени показателите за възпаление (СУЕ > CRP), IgG (70%) и IgG4 (88%), RF и ANA (40-60%), IgE (60%), но серумният комплемент е снижен (!) при 50% [9, 34, 53, 69].

От изобразителните методи най-ценна информация дава СТ. Много показателно е низходящото подреждане на отделните СТ-признаци според честота им: засенчване „матово стъкло“ (92%) > задебеляване на бронховаскуларния сноп (69%) > задебеляване на интерлобарните септи (62%) > бронхиектазии (54%) > увеличени хилусни възли (46%) > единичен възел (22%) > възелчета (16%) > „пчелна пита“ (15%) > туморовидно образуване (8%) (18).

Белодробното функционално изследване отклонява при IgG4-СПБ рестриктивни и обструктивни нарушения съответно в 33% и 22%, както и негативна корелация между белодробния дифузионен капацитет и серумната концентрация на IgG и IgG4 [9].

През 2009 г. Tsushima и сътр. [54] изследват нивото на IgG4 в бронхоалвеоларна течност и намират огромна разлика между концентрациите при IgG4-СПБ и белодробна саркоидоза. Този обещаващ диференциалнодиагностичен подход

обаче не е бил изпробван при други мимикриращи IgG4-СПБ заболявания.

На хистологично ниво зад описаните множество форми на IgG4-СПБ стои инфилтрат от лимфоцити и плазмоцити, често и еозинофили, в различни съчетания с фиброза, облитериращ флебит и облитериращ артериит (!) [18, 35, 51, 53, 62, 69]. Относно фиброзата се изтъква, че не е от вплетен (storiform) тип, а е активна – с превес на фибробластната пролиферация над колагеновите нишки [51]. Важен принос за диагнозата на IgG4-СПБ може да бъде надвишаването на т.нар. прагове (Cutoffs) на тъканно съдържание на IgG4(+) плазмоцити: > 50/ЗПВУ за плеврален биоптат или > 50/ЗПВУ за хирургичен белодробен биоптат или > 20/ЗПВУ за пункционен белодробен биоптат [51, 68], както и съотношението IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити > 40% [15]. Уместно е да се отбележи, че тези прагове не се достигат при част от болните от IgG4-СПБ, но пък се надхвърлят в 16-24% от случаите с имитиращи я заболявания [34, 47, 51, 53].

В помощ на разпознаването на IgG4-СПБ Matsui [34, 35] предлага диагностични критерии, включващи 5 диагностични фактора, два от които извънбелодробни – хипокомplementемия и доказано IgG4-СБ-засягане на друг орган. Въз основа на комбинациите от потвърдени фактори се стига до сигурна, вероятна и възможна диагноза на IgG4-СПБ. Изтъква се обаче необходимостта от разграничаване с болестта на Castleman, ANCA-васкулити (ГПА, МПА, ЕГПА), СС, саркоидоза, карцином, интерстициална пневмония, респираторни инфекции, болест на Rosalki-Dorfman и др. Досега критериите не са верифицирани.

При лечението на IgG4-СПБ са използвани няколко подхода. Около 1/3 от пациентите са оставени без лечение и проследяването им не установява промяна в находката. Девет болни с нодуларна и плеврална форми са лекувани хирургично (парциална резекция или лобектомия) без последващо използване на КС, като проследяването не открива рецидив. При болните с изявена симптоматика и параклинични данни за активна болест е проведено индукционно лечение, основно с КС 30-50 мг/ден, по-рядко в комбинация с ИС, с благоприятен ефект върху симптомите и изобразителната находка, отчетен като ремисия при 90-100% от болните. При снижаването или при поддържащата доза (~ 5 мг/ден) възникват с различна честота рецидиви, преодолявани с повишаване дозата на КС в съчетание с различни БПАРС или РТМ. Резидуална находка след терапията са мрежовидни или ивицести уплътнения [35, 39, 47, 53, 68].

IgG4-СВЪРЗАНА ВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

IgG4-свързаната васкуларна болест (IgG4-СВБ) също обединява две родствени номенклатурни форми на IgG4-СБ – IgG аортит/периаортит и IgG4-артериит/периартериит [52]. Данните за честотата им сред болните от IgG4-СБ са противоречиви: 10-30% [37], 22% [45], а в диаграмата на Miyabe [36] аортитът стои на 12 място, докато артериитът – едва на 25. Мъжкият пол се засяга подчертано по-често от женския – 72 : 28% [45], 83 : 17% [20].

Патологоанатомично при IgG4-аортита е налице възпаление предимно на адвентицията и в по-малка степен – на медията, докато при IgG4-периаортита и периартериита има периваскуларна фиброинфламаторна тъкан с минимални изменения на съдовата стена. При около 80% от болните с аортит има и засягане на голямокалибрени (aa.iliasae, a.pulmonalis) и/или на среднокалибрени (каротиди, коронарии) артерии. При част от тях се развиват възпалителни аневризми. Зад всички форми се намира лимфоплазмоцитен инфилтрат на съдовата стена с преобладаване на IgG4(+) плазмоцити, вплетена съдова фиброза и обструктивен флебит [20, 43, 44, 45].

Локалната симптоматика на IgG4-СВБ е осъждана – единични случаи на неясна болка в гърдите, гърба или корема, а приносът на IgG4-СВБ към общите болестни признаци е неотделим от приноса на съпътстващите други органни форми на IgG4-СБ. На лабораторно ниво трябва да се отбележат по-високите абсолютни стойности и по-високата честота на абнормни резултати на IgG, IgG4, CYE, CRP при аортит, отколкото при периаортит, но разликата е значима ($p < 0,02$) единствено относно общия IgG [45].

Решаващи за диагнозата са данните от изобразителните методи (СТ-ангиография, MRT-ангиография и FDG-PET): при аортит или артериит – дифузно хомогенно задебеляване на съдовата стена (> 2 мм) и увеличено фиксиране в нея на 18-FDG (надвишаващо това при типична атеросклероза), докато при периаортит и периартериит – периваскуларна мекотъканна маса с минимално задебеляване на съдовата стена. По-редки находки: при аорта/артерия са локално разширяване на просвета им – при аневризми на същите, а при периаортит/периартериит – стесняване на просвета (стеноза) поради натиск отвън [43, 45].

Хистологичен принос към диагнозата IgG4-СВБ може да се очаква само при реконструктивна операция по повод дисекция/перфорация на аневризма или при каротидна ендартериектомия, ако се установи лимфоплазмоцитен инфилтрат, засягащ повече адвентицията, отколкото

медията, при което IgG4(+) плазмоцити са $> 50/3$ ПВУ и коефициентът IgG4(+) плазмоцити/IgG(+) плазмоцити е $> 50\%$ [43, 45, 52].

IgG4-СВБ трябва да се отграничава от васкулити на големите съдове (гигантоклетъчен артериит, артериит на Takayasu), болест на Behçet, синдром на Cogan, изолиран инфекциозен или неинфекциозен аортит, атеросклероза, лимфом, саркоидоза и др. [43, 66].

Относно лечението на IgG4-СВБ Oyama-Manabe [43], обобщавайки собствения си и на други японски автори опит, съобщава, че с доза КС 0,5-0,6 мг/кг/ден постигат ефект след 2-4 седмици, което позволява снижаване в рамките на 2 мес. При по-обширно засягане се допуска добавяне на РТМ [10]. За оценка на ефекта и за евентуално разпознаване на рецидив се препоръчват мултидетекторна СТ и PET/СТ, а последната, в количествен вариант, и за оценка на съдовото възпаление [43, 71].

Повече данни носи студията на Perugino [45]. При болните от първични IgG4 васкулити, получаващи КС, добавянето на РТМ носи на всички пациенти СТ и MRT подобрене и прекратяване на КС до 6 мес. Подложените на хирургични интервенции (успешни при всички) пред- и постоперативно са получавали РТМ. При вторични васкулити (периаортити) пациентите, провели монотерапия с КС ($n = 7$), са постигнали благоприятен клиничен и изобразителен резултат. При други 13 болни, рефрактерни към или противопоказани за КС, включването на РТМ довело при всички до клинично подобрене и спиране на КС на 6-ия мес., както и подобрене на изобразителната находка при 89% от случаите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стара максима гласи: „Човек вижда това, което знае/познава“. Актуално потвърждение за правотата ѝ дава IgG4-СБ. След създаване на концепцията за нея „проглеждането“ за незабележимото до неотдавна заболяване подтикна създаването на повече от хиляда публикации, „съгледали“ от единични доняколкостотин пациенти, които доведоха до задълбочени научни познания за болестта, а за самите болни – до благоприятни лечебни перспективи.

Досега липсват съобщения за български болни от IgG4-СБ. Косвени данни за съществуването на такива дава публикацията на Н. Стоилов и сътр. [7]. Истинското разпознаване на това многообразно заболяване изисква осведоменост за него както от клиничните специалисти, така и от тези по патологоанатомия, образна диагностика и клинична лаборатория. Диагностирана преди напреднала тъканна фиброза, IgG4-СБ се подава добре на лечение с КС и евентуално с БПАРС, макар че остава проблемът с поддържане на ефекта.

RHEUMATOLOGICAL ASPECTS OF IgG4-RELATED DISEASE

D. Dimov

Military Medical Academy – Sofia

Abstract. *Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated fibro-inflammatory disorder characterized by a tissue IgG4(+) plasma cells infiltration leading to fibrosis and destruction of the involved organs. The IgG4-RD scope includes all organs and systems but within the review only the actual diagnostic and therapeutic data concerning disease localisations in the lacrimal and salivary glands, kidneys, retroperitoneum, lungs and aorta and arteries are included because they are also a terrain of a rheumatological pathology – vasculitides, Sjogren's syndrome, SLE, systemic sclerosis and so on.*

Key words: *IgG4-related disease, diagnosis, treatment*

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune-mediated condition presenting itself with tumefactive lesions of one or more organs, caused by a tissue infiltration with IgG4(+) plasma cells with a following fibrosis, which often but not always is accompanied with an elevated serum level of IgG4.

IgG4-RD is accepted as a new disease entity in view that its clinical characteristics is ascertained in the beginning of the present century [16, 22]; in 2011 it is already authorized with consensually approved term and diagnostic criteria [55], pathology [15] and nomenclature [52] and subsequently – guidance statement on the management and treatment [27] and classification criteria [61].

IgG4-RD could be considered as an old disease, too, because at present it includes also 13 diseases familiar from the 20th c., but some of them even from the 19th c., which have been regarded earlier as particular illnesses (Table 1).

Table 1. Conditions once regarded as individual disorders now recognized to be part of IgG4-related disease

- Autoimmune pancreatitis
- Eosinophilic angiocentric fibrosis
- Hypertrophic pachymeningitis
- Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis
- Inflammatory pseudotumour
- Küttner's tumour
- Mikulicz's disease
- Multifocal fibrosclerosis
- Periaortitis and periarteritis
- Inflammatory aortic aneurysm
- Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)
- Riedel's thyroiditis
- Sclerosing mesenteritis

The unifying of the “old” and “new” forms of the disease is based on the sharing analogous pathology, clinical assessment, serology and therapy.

Pathology: 1. Dense infiltrate of lymphocytes (T-cells > B-cells) and plasma cells with sometimes generation of germinative follicles; eosinophils and basophils can also present. 2. Storiform fibrosis – collagen fibres radiating from a centre woven into the infiltrated tissue. 3. Obliterative phlebitis – partial or complete obliteration from lymphocytes and plasma cells within the wall and lumen of medium-sized veins. The abundance of IgG4(+) plasma cells is a key sign, whereas fibrosis or phlebitis could be missing in the early stage or in some organ localizations. The presence of a neutrophil infiltration, necrosis or granuloma is inconsistent with IgG4-RD [15, 22, 70].

Clinical picture: every organ can be affected (exception – brain parenchyma) alone or in combination. The evolution (simultaneously or consecutively) is slow, sometimes haltingly. The affected organ is enlarged and congested, which is determinable visibly, by palpation or imaginably (CT, MRI, PET/CT). The symptoms – general (fatigue, weight-loss) and specific for each organ – are conditioned by the developing dysfunction and insufficiency [3, 23, 60].

Serology. The increased serum level of IgG4 > 135 mg/dl or the ratio IgG4(+) plasma cells to IgG [1, 2, 3, 4] (+) plasma cells > 40% have sensitivity 85% and specificity 93% towards IgG4-RD [65]. These cut-offs are not reached in 20-45% in a definite IgG4-RD but are fulfilled in 15-20% in another disorders. Given that IgG4 is not accepted as an independent diagnostic marker, however, it is useful for assessment of the disease activity and of a treatment effect [5, 10, 12, 60].

Therapy. All organ forms of IgG4-RD respond well to a treatment with glucocorticoids (GCs) under condition that the fibrosis is not quite advanced.

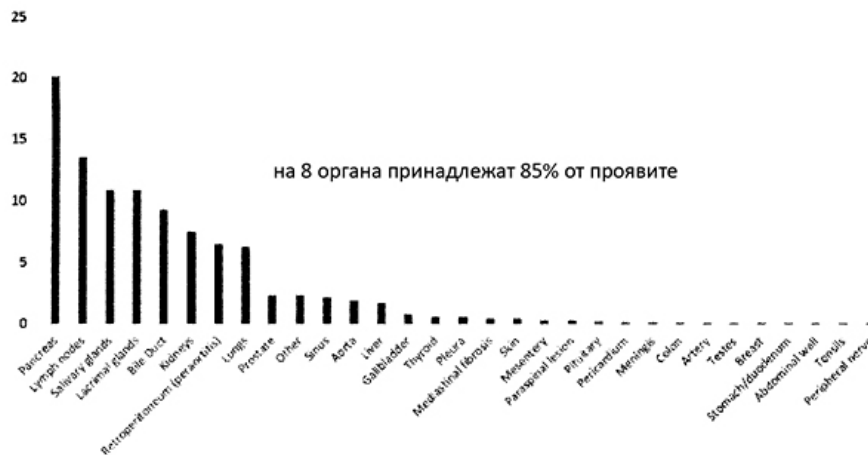


Fig. 1. Proportion of organ manifestations in IgG4 SB (Miyabe et al.) (1717 organs manifestations in 758 patients)

- The IgG4-RD-involvement of all organs, systems and tissues makes this disease an object of all clinical specialities [8, 15, 23, 52]. As it is illustrated at Fig. 1, the particular organs are damaged differently often, and from that it follows a different engagement of the particular specialities with IgG4-RD. Amidst the most often IgG4-RD-lesions are these of the salivary and lacrimal glands, kidneys, retroperitoneum, lungs and aorta, which are of the terrain of rheumatological pathology. The inevitable differential-diagnostic considerations and eventual therapeutic differences necessitate the rheumatologist's knowledge on the aforementioned organ forms of IgG4-RD.

IGG4-RELATED DACRYOADENITIS AND SIALADENITIS

The lacrimal and salivary glands are a basal substratum of the described in 1888 Mikulicz's disease (MD) as well as of the formulated in 1933 Sjogren's syndrome (SS), both united by Morgan and Castleman in the middle of the past century, whereupon MD is accepted as a variant of SS. In the last decades, however, a sufficiency of data are piled up [1, 3, 14, 22, 33, 41, 55, 60, 67] showing that MD and SS in reality are two different disease entities are piled up. In the next statement the name "MD" will be replaced by "IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis" (IgG4-DA/SA), unifying two nomenclature forms of IgG4-RD, where the second one includes

the submandibular, sublingual and parotid salivary glands. Further, the characteristic features of IgG4-DA/SA and SS are juxtaposed.

- IgG4-DA/SA affects almost equally men and women, whereas SS is 15-20 times more frequent in women.

- In SS xerophthalmia and xerostomia are leading symptoms, when in IgG4-DA/SA they occur only in a part of the patients, in later stage and in milder degree. In SS a specific multiple circular caries leading to early adentia develops, whereas in IgG4-DA/SA the caries is rarer, from common type and with considerably longer teeth preservation. The oral mucosa and tongue in IgG4-DA/SA are with almost normal look, while in SS the tongue is dry, with fissures, often with mycotic infection.

- In IgG4-DA/SA a fundamental sign is the symmetric painless enlargement at first of submandibular glands, then of the lacrimal, parotid and sublingual ones, when in SS only a parotid enlargement occurs, albeit rarely (in 10-15%) and in later stage.

- IgG4-DA/SA is often accompanied by allergic rhinitis, bronchial asthma, autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, interstitial nephritis, whereas in SS arthralgia occurs more often.

- Both diseases differ from one another in relation to the immunological markers; elevated values of anti-SS-A (Ro) and anti-SS-B (La) antibodies, of RF and ANA are established more frequently in SS, whereas in IgG4-DA/SA it concerns IgG4 and IgE.

- Histologically in a biopsy of labial minor salivary or of submandibular gland in both diseases a diffuse lymphoid infiltration is found out, but in IgG4-DA/SA it is denser and in SS – looser. Moreover, in IgG4-DA/SA mostly the interstitium is infiltrated, the acini stay intact and secreting, the ducts, only partially infiltrated, are harmed by proliferation of their epithelium with a result – difficulty of the salivary flow. In SS the infiltration affects the acini with a following atrophy and sclerosis, the ducts are aggressively infiltrated, have a proliferating epithelium and destructed basal membrane [2, 3, 33, 41, 60, 67, 70].

- Immunohistologically IgG4(+) plasma cells in the infiltrates are established in both diseases, however, in SS they are scarce, in IgG4-DA/SA – abundant and exceeding the diagnostic cut off for

Table 2. Clinical and laboratory comparison between IgG4-DA/SA (n = 64) and SS (n = 31) (Masaki et al., 2009)

indicator	IgG4-CE n = 64	SS n = 31	P	indicator	IgG4-CE n = 64	SS n = 31	P
xerophthalmia	32.8	< 93.5	< 0.001	RF	26.6	< 87.1	< 0.001
xerostomia	37.5	< 87.1	< 0.001	ANA	23.4	< 90.3	< 0.001
arthralgia	15.6	< 48.4	0.001	SS-A/Ro	1.6	< 100.0	< 0.001
allergic rhinitis	40.6 >	6.5	0.001	SS-B/La	0	< 100.0	< 0.001
autoimmune pancreatitis	17.2 >	0	0.014	IgG-mg%	2960.1 >	2473.4	0.042
interstitial nephritis	17.2 >	6.5	0.210	IgG4-mg%	1155.3 >	23.5	< 0.001
interstitial pneumonitis	9.4	< 32.3	0.008	IgE-IU/L	307.4 >	15.3	< 0.005

lacrimal and salivary glands > 100 IgG4(+) plasma cells per high power field (HPF) and simultaneously the ratio IgG4(+) plasma cells/IgG1,2,3,4(+) plasma cells > 40% [2, 15, 33, 41, 67, 70].

– At last, a contribution to differential diagnostics can give the therapeutic course with GC – complete or partial restoration of the gland secretion in IgG4-DA/SA, and no effect in SS, respectively.

Except for SS, IgG4-DA/SA has to be differentiated from chronic inflammations of the lacrimal and salivary glands, sialolithiasis, lymphoma, cancer, sarcoidosis, granulomatosis with polyangiitis (GPA) (Wegener), amyloidosis, Castleman's disease, etc. In 2012 Japanese authors recommend diagnostic criteria for MD [55], renamed in 2017 as for IgG4-DA/SA [56], which include clinical, serological and histological markers. For the present, the criteria are not validated.

The treatment of IgG4-DA/SA until now has been an object of only two studies. In the first one [33], including 38 patients, the GC in a dose 10-30 mg/day are used in the majority of the patients and in up to 40-60 mg/day – in the cases with involvement of internal organs. A marked improvement of the clinical signs and symptoms was recorded; however, during tapering GC dose recurrence was seen in 39%. Ultimately, a maintenance dose of 2.5-10.0 mg/day is used in almost all (37/38) patients. In the second study on 7 patients) [67] GC in an initial dose 40 mg/day caused a measured increase of salivary secretion in 80%, a significant ($p < 0,05$) decrease of IgG4 concentration in blood serum, respectively. Follow-up of the effect is not available.

IGG4-RELATED KIDNEY DISEASE

The frequency of IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) amidst all IgG4-RD patients is determined from 7.0 to 24.6% (4,24,46,60) but the data of the large-scale study of Wallace [62] – 15.6% (77 from all 493 patients with IgG4-RD) is considered

most reliable. Rarely (0-17%) IgG4-RKD is an isolated finding; contrariwise – in the prevailing part of the cases (83-100%) it occurs in combination with an involvement of others organs, on average 3,4 (salivary glands > lymph nodes > lung > lacrimal glands > pancreas, etc). The ratio of male to female patients is 3 : 1 [25, 36, 49].

Pathologically the tubulointerstitial nephritis (TIN) is the most common and characteristic – immune complexes in the tubular basement membrane and IgG4(+) plasma cells infiltration and storiform fibrosis in the interstitium. The more rare forms are membranous glomerulonephritis (MGN), renal capsulitis, pyelitis, periureteritis, arteritis and renal pseudotumor, which in most cases are combined with TIN [13, 24, 37, 46, 49, 72].

The clinical course is asymptomatic for a long time but later and rarely – with not typical pains in back or abdomen, oliguria, weight loss, edema. The urinalysis is normal, however, in the presence of MGN it can be pathologic (hematuria > proteinuria). Blood investigations reveal as follows: hypercreatinemia and anemia in the later stages but very early a rich immunological pathology – increase of the total IgG (in 80-90%), especially of IgG4 (in 90-100%), IgE (60-70%), eosinophilia (30-40%), ANA (30%), but a decrease of serum complement (CH50, C3, C4) in 40-60% [24, 25, 37, 46].

From the imaging modalities, the contrast-enhanced CT gives most useful information: the most frequently low-density lesions diffusely or as multiple small nodules in the renal parenchyma or in isolates places of the renal capsule. More rarely, thickening of the renal capsule or of the renal pelvis wall without irregularity of the renal pelvis surface or a diffuse kidney enlargement or a hypodense solitary mass lesion are seen [15, 24, 49].

Histologically TIN with an abundance of IgG4(+) plasma cells, particularly if the ratio IgG4(+) plasma cells/IgG(+) plasma cells is > 40% or if the number

of IgG4(+) plasma cells surpasses 10/HPF from a punch biopsy or exceeds 30/hpf in surgical specimen, is considered a characteristic feature of IgG4-RKD [15, 24, 49]. The parallel detection of storiform fibrosis makes the finding nearly specific for IgG4-RKD and simultaneously facilitates the differentiation from the drug-induced TIN or from TIN in SS. The more rarely detected obliterative phlebitis or eosinophilia support IgG4-RKD, however, their absence does not reject it.

In 2011 simultaneously and independently of each other two proposals for diagnostic criteria for IgG4-RKD were made: the American one [46] promising sensitivity of 100% and specificity of 92% and the Japanese one [55] with values of the same indices 93% and 95%. In 2020 the Japanese proposal was subject to validation on a new clinical material, which determined sensitivity 90.9% and specificity 90% [49]. Up to now, the American criteria are not validated.

In IgG4-RKD a wide differential diagnostics is necessary: ANCA-vasculitides [GPA and Eosinophil Granulomatosis with Polyangitis (EGPA)], Castleman's disease, chronic pyelonephritis, lymphoma, Polyarteritis Nodosa (PN), urinary tract carcinomas, etc. [24, 63].

Recently Li et al. [30] described 19 patients with overlap of ANCA-associated glomerulonephritis (ANCA-GN) and IgG4-RKD and communicate about 28 analogous cases, found in the literature. It is interesting that in the Asian patients IgG4-RKD overlaps predominantly with an ANCA-Microscopic polyangitis (MPA) whereas in European cases – with ANCA-GPA. More impressive, however, is the very overlap of ANCA-GNs and IgG4-RKD as far as according to the consensual postulate [23] the presence of a neutrophilic infiltration and a granuloma (features of ANCA-vasculitides) is in general incompatible with IgG4-RKD. The authors have no pathogenetic explanation of that association. Two hypotheses are expressed: the association between ANCA-GN and IgG4-RKD might be unique subset/entity; possibly, in some circumstance the trigger of ANCA-vasculitis is an underlying IgG4-RKD.

Therapeutic results from the USA are at earliest reported [46]. An extended (on average 14 months) treatment with GC (doses are not shown) leads to a decrease of serum creatinine in 17 from 19 patients (89%) with IgG4-RKD with renal failure. There is no correlation between histologic pattern and response to therapy. Two out of 17 patients (11.7%) had relapse.

The investigations on Japanese material are more multiaspect. In 43 patients with IgG4-RKD with estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60

ml/min the monotherapy with GC of two doses (< 6 mg and > 6 mg/kg/day) leads to increase of eGFR but the degree of improvement shows no significant intergroup difference. In the follow-up average 74 months with maintenance dose GC $\approx$ 5 mg/day the renal function remains without negative progression in 76% of the cases. A conclusion was made that effective induction and maintenance are realizable with more low doses, respectively $\approx$ 5 mg/kg/day and $\approx$ 5 mg/day [48]. In other Japanese patients with IgG4-RKD the treatment with GC 20-50 mg/day (average 36 mg/day), in 5 of them GC together with ISs, until 2-5 weeks normalized or improved CT renal pathology in all patients (100%). After 24 months of maintenance dose 2.5-9.0 mg/day a focal or diffuse renal cortical atrophy in 11/23 patients (48%) was found out. The juxtaposition with various pre-treatment factors reveals that pre-treatment insufficiency (eGFR < 71 ml/min) and serum IgE elevation are predictors for renal cortical atrophy after GC therapy in IgG4-RKD [37].

The overlap of ANCA-GN and IgG4-RKD in 19 Chinese patients with eGFR < 50 ml/min and with increased creatinine in 15 of them was treated by GC (pulse, then p.o. 1.0 mg/kg/day) in combination with cyclophosphamide (CPM) and in 6 patients by plasmaphereses, too. After 16 ± 12 months remission (complete in 6, partial in 9) in 78.9% of ANCA-GN was recorded by means of the BVAS index and an improvement also in 78.9% of IgG4-RKD by the IgG4-RD-RI index (Response Index) [30].

IGG4-RELATED RETROPERITONEAL FIBROSIS

At present, it is accepted that IgG4-related retroperitoneal fibrosis (IgG4-RRPF) encompasses > 75% of the patients with long-ago well-known Ormond's disease. IgG4-RRPF corresponds to the so-called idiopathic form of this disease and the remaining < 25% of the cases represent secondary forms of others pathological conditions (malignancies, infections, radiotherapy, medication use, etc.) [23, 27, 59, 69].

The studies based on smaller materials (5,24,45) show a relative wide scope (7.6-27.0%) of IgG4-RRPF quota amidst all patients with IgG4-RD. Once more the most plausible looks the percentage established in the study of Wallace et al. [62] – 15.8% (78 out of 493). Given the overall population the incidence and prevalence of IgG4-RRPF are low – 0.1-1.3/100,000 population per year and 1.4/100,000 population, respectively [59]. According to all investigations, men are more frequently affected than women – 2.0-3.9:1.0, respectively [7, 31, 45, 62, 69].

Histopathologically IgG4-RRPF represents an inflammatory infiltration of lymphocytes, plasma cells and macrophages interspersed within thick irregular bundles of collagen type 1 fibres. Initially the infiltration dominates fibrosis but subsequently the interrelation reverses. Spreading into the retroperitoneum, the fibrous tissue involves the ureter(s) with following hydronephrosis (bilateral in 25%, unilateral in 75% of the cases) and eventually renal hypo/atrophy as well as the blood vessels in the retroperitoneum, which is reflected more on the veins (inferior v. cava – lower extremities edema, more rarely – deep vein thrombosis) then on the aorta (periaortitis/aortitis → aneurysm), renal arteries (rarely renovascular hypertension) and iliac arteries (very rarely stenosis) [7, 31, 45, 51, 69, 73]. IgG4-RRPF is accompanied by an analogous process in the lymph nodes (in 25%), liver, kidneys and pancreas (12-15%) [62].

Clinically after a long latent period appears pain (in back, flank, abdomen, testes, upper part of thigh), which is dull, permanent and not modifying with body position. Later oliguria, fatigue, anorexia, weight-loss are reported. Physically with a delay and not always – lower extremities oedema, scrotal swelling, hydrocele or varicocele are found out [24, 31, 57, 58, 69, 73].

Laboratorily in this organ form of IgG4-RD the highest rate (75%) and degree of increase of CRP and ESR and paradoxically – the lowest rate of increase (30-40%) and of the IgG4 serum concentration (average 176 mg/dl) are ascertained as well as of IgE. The serum complement is in referent values. The renal function damage (in 40-60%) is revealed by raising of creatinemia [29, 31, 69].

From all the imaging modalities CT is the most important showing a non-homogenous soft-tissue mass enveloping antero-laterally the abdominal aorta and the ureter(s) with following medial deviation (shifting inside) of the latter as well as and/or v. cava inferior and iliac arteries with their eventual obstruction. MRT could add data about the fibrosis degree, whereas PET/CT – concerning the availability and degree of the mass inflammation. The ultrasound (US) scan can ascertain the changes of the kidneys size and the presence of hydronephrosis, being useful also in the monitoring of therapeutic effect [7, 21, 45, 57, 73].

In the presence of a biopsy specimen the histological examination determining an abundance of storiform fibrosis and obliterative phlebitis and particularly the immunohistological examination revealing > 30 IgG4(+) plasma cells per HPF and still more – the ratio IgG4(+) plasma cells/IgG4(+) plasma cells

> 40%, highly support the diagnosis of IgG4-RRPF [15, 26, 69].

In a differential-diagnostic aspect, one must take into consideration chronic infections (tuberculosis, actinomycosis), malignancies (lymphoma, sarcoma, metastases from carcinomas), drug use (ergotamine, methysergide, dopamine agonists, etanercept, etc.), status post radiotherapy or major abdominal surgeries or trauma, Erdheim-Chester disease [59].

The basic experience in the treatment of IgG4-RRPF is obtained in the patients with idiopathic RPF, from whom are excluded the secondary forms, however, they are not examined purposefully towards IgG4-RRPF [31, 58, 59] and only recently in the study interested in IgG4 [73]. GCs are the first-line therapy – as a monotherapy (in the rare cases without involvement of ureters) or in combination with surgical methods (in the majority of the cases). The initial dose of 0.75-1.0 mg/kg/day over several weeks leads to remission in 75-95% [59] or 58% [73] of patients: normalization of the symptoms, laboratory markers for inflammation and renal function, reduction of the retroperitoneal mass thickness and by simultaneously ureters stenting to removing hydronephrosis. GC dosage gradually, over 6-9 months, is tapered to 5.0-7.0 mg/day. In several cases, ISs (MTX, MFM, CPM, AZA) are included as steroid-sparing agents. The therapeutic effect in both the inductive and maintenance phases and also the problem with relapses are controlled by means of US, CT and MRT [7, 31, 38, 59, 73], rarely by PET [21]. The patients not achieving remission remain with permanent renal injury (often end-stage renal disease) (37).

IGG4-RELATED PULMONARY DISEASE

Joining two anatomically linked nomenclature forms of IgG4-RD (IgG4-related lung disease and IgG4-related pleuritis), three names with one and same meaning [IgG4-lung disease [39, 69], IgG4-related respiratory disease [9, 34, 35] and IgG4-related pulmonary disease [28, 56] are competitively used in the literature. In the present exposition, the third name is preferred.

The hitherto existing data concerning the position of the lungs within the frequency of the organ lesions in IgG4-RD – 14.2% [60], 23.0% [63], 23.4% [66], corresponding to position 8 in the diagram of Miyake et al. [36] – arrange the lungs a little backwards than the majority of the presented IgG4-RD organ forms. According to the most authors the isolated IgG4-RD involvement of the lungs is very rare (< 10%); typi-

cal is the engagement together with others internal organs and lymph nodes. In all investigations males are damaged more often than females, with average ratio of 3:1 [9, 18, 51, 53, 69].

Pathologoanatomically IgG4-RPD emerges with a most large diversity of tissue lesions. In the already classical study of Inoue et al. [18] the lung lesions are generalized into four major subtypes: solitary nodular, round-shaped ground-glass opacities, alveolar interstitial and bronchovascular. Later IgG4(+) inflammatory pseudotumor [68], pleural lesions [42, 61] and hilar lymphadenopathy [34] were added.

On that abundant background the clinical course is paradoxically asymptomatic in 29%, 40%, and even 71% of the patients. In the symptomatic cases, the most frequent is dry cough (53-67%), followed by a low-grade fever (30-40%), exertional dyspnea (15-30%), and chest pain (up to 20%) [3, 5, 18, 35, 42, 62, 69]. Also, in up to 20% were reported symptoms of the upper respiratory tract allergy and asthma and in 5% – an autoimmune condition [18, 53, 62, 69].

Based on laboratory tests inflammatory markers (ESR > CRP), IgG (70%) and IgG4 (88%), RF and ANA (40-60%), IgE (60%) are elevated in a large proportion of patients, but serum complement is lowered (!) in 50% [9, 34, 53, 69].

From all the imaging modalities, CT gives the most valuable information. Very indicative is the descending arrangement of the particular CT-findings according their frequency in IgG4-RPD: ground-glass opacities (92%) > thickening of bronchovascular bundle (69%) > thickening of interlobar septa (54%) > enlarged lymph node (46%) > large (= > 1.0 cm) nodule (23%) > small (= < 1.0 cm) nodule (18%) > honeycombing (15%) > mass (8%) [18].

The pulmonary function tests detect in IgG4-RPD restrictive and obstructive ventilatory dysfunction in 33.3% and 22.2%, respectively, estimated as light degree, as well as a negative correlation between the pulmonary function capacity and the serum concentrations of IgG and IgG4 ($r = -0.661$ and $r = -0.761$, respectively) [9].

In 2009 Tsushima et al. [54] investigated the IgG4 level in a bronchoalveolar lavage fluid and found an oversize difference between the concentrations in IgG4-RPD and pulmonary sarcoidosis. This promising differential diagnostic approach, however, until now is neither validated nor yet tested in other diseases mimicking IgG4-RPD.

On the histological level behind the aforementioned pathological forms of IgG4-RPD an infiltration of lymphocytes and plasma cells, frequently also eosinophils, is seen in various combinations with fibro-

sis, obliterative phlebitis and obliterative arteritis (!) [18, 35, 53, 62, 69]. Concerning fibrosis it is highlighted that it is not of a storiform type but of the active one – with a superiority of the fibroblastic proliferation over the collagen fibres [69]. An important contribution to the diagnosis of IgG4-RPD could be the exceeding of the cut-off for a tissue concentration of IgG4(+) plasma cells: > 50/HPF for a pleura specimen or > 50/HPF for a lung surgical specimen or > 20/HPF for puncture lung biopsy (51,68) as well as the ratio IgG4(+) plasma cells/IgG(+)plasma cells > 40% [15]. It is relevant to remark that these cut-offs are not reached in a part of patients with IgG4-RPD, but they are exceeded in 16-24% of the cases with other conditions mimicking the disease [34, 48, 51, 58].

In support of the identifying IgG4-RPD Matsui et al. [34] propose diagnostic criteria including 5 factors, from which two are extrathoracic – hypocomplementemia and established IgG4-RD involvement of others organs. Based on combinations of confirmed factors one could determine a definite, probable or possible diagnosis of IgG4-RPD. For the present time these criteria are not validated. It is emphasized the necessity of discriminating sarcoidosis, Castleman' disease, ANCA-vasculitides (GPA, MPA, EGPA), SS, carcinoma, unspecific interstitial pneumonia, Rosai-Dorfman disease, etc. [35, 39, 47, 51, 70].

In the treatment of IgG4-RPD several approaches were used. About 1/3 of the patients did not receive therapy and the follow-up did not establish any change in the findings. Nine patients with a nodular or pleural form were treated surgically (partial resection or lobectomy) without a following use of GC and the monitoring did not find out relapses. In the patients with a manifested symptomatics and paraclinical data for an active disease an induction therapy mainly with GC 30-50 mg/day was used and a favorable effect on the symptoms and the imaging findings was reported in 90-100% of the cases. In the course of the tapering GC doses or during maintaining dose (about 5.0 mg/day) relapses emerged with a different frequency, which were overcome by raising GC dose in combination with different DMARDs or RTM. As residual findings after therapy reticular shadows or shrunken pulmonary abnormalities could be seen [35, 39, 47, 53, 68].

IgG4-RELATED VASCULAR DISEASE

IgG4-related vascular disease (IgG4-RVD) also unites two anatomically kindred nomenclature forms of IgG4-RD: IgG4-related aortitis/periaortitis and IgG4-related arteritis/periarteritis [52]. The data con-

cerning its frequency amidst the patients with IgG4-RD are inconsistent: 10-20% [51], 10-30% [37], 22% [45], while in the diagram of Myiabe [36] the aorta takes position 12, whereas the arteries – 25. The males are markedly more often involved than females – 72: 28% [45], 83: 17% [43].

Pathologoanatomically in IgG4-aortitis an inflammation involves predominantly the adventitia and to a lesser extent – the media, whereas in IgG4-periaortitis and periarteritis a perivascular fibroinflammatory tissue with minimal changes of the vessel wall is found. In about 80% of the patients with aortitis, a lesion of large-sized (pulmonary artery, iliac artery) and/or of medium-sized (coronary and carotid arteries) vessels is present, too. In a part of them inflammatory aneurysms develop. Behind all these forms a lymphoplasmacytic infiltration of the vessel wall with predominantly IgG4(+) plasma cells, storiform fibrosis and eventually obliterative phlebitis is present [20, 43, 44, 45].

The local symptomatics of IgG4-RVD is very scant – single cases of a vague pain in the chest, back or abdomen. The contribution of IgG4-RVD to the general IgG4-D symptomatics (fever, weakness, malaise) is inseparable from that of the other concomitant forms of IgG4-RD. On a laboratory level it is worth noting the higher values and higher rate of abnormal results of IgG, IgG4, ESR and CRP in aortitis compared to periaortitis; however, the difference is significant ($p = 0,02$) only in the total IgG [45].

The data from the imaging modalities (CT-angiography, MRT-angiography, FDG-PET/CT) determine as follows: in aortitis or arteritis – a diffuse homogenous vessel wall thickening (> 2.0 mm) and exaggerated 18-FDG-uptake of the same wall in comparison to typical atherosclerosis; in periaortitis and periarteritis – a perivascular soft-tissue mass with a minimal vessel wall involvement. A more rare finding in the aorta/artery is the local lumen dilatation in aneurysms, whereas in periaortitis/periarteritis – the lumen narrowing (stenosis) due to pressure from outside [43, 45].

A histological contribution to diagnosis could be expected in the repair surgeries on the occasion of aneurysm dissection/perforation or carotid endarterectomy, if a lymphoplasmacytic infiltration, damaging more severely adventitia than the media, is found out, and the number of IgG4(+) plasma cells is > 50 /HPF and IgG4(+) plasma cells/IgG(+) plasma cells is $> 50\%$ [15, 43, 45, 52].

IgG4-RVD should be discriminated from giant-cell arteritis, Takayasu arteritis, Behcet disease, Cogan syndrome, relapsing polychondritis, aortic le-

sions in HLA-B27-spondyloarthritides, infectious and non-infectious aortitis, atherosclerosis, sarcoidosis, etc. [43, 61].

Concerning the IgG4-RVD treatment Oyama-Manabe et al. [43], generalizing their own experience and that of other authors, report that GCs in a dose of 0.5-0.6 mg/kg/day are effective within 2-4 weeks, which permits tapering within 2 months. In more extending damage the addition of RTM is admissible [11]. For an evaluation of the effect and also for detecting eventual relapse a multidetector CT and FDG-PET are recommended; the last one in a quantitative variant – for the assessment of the vessel inflammation [43, 71].

More data can be found in the study of Perugini [45]. In the patients with primary IgG4-vasculitides, receiving GC therapy, the addition of RTM yields a CT- and MRT-improvement and a tapering GC within 6 months in all cases. The patients who underwent surgical interventions (successful in all) pre- and postoperatively received RTM. In the secondary vasculitis/periaortitis the patients receiving GC-monotherapy ($n = 7$) achieved favourable clinical and imaging results. In additional 13 patients with refractoriness to or contraindications for GC, the inclusion of RTM caused clinical improvement and tapering of GC within 6 months in all cases and improvement of the imaging findings in 89% of the cases.

CONCLUSION

An old maxim says: “One sees what one knows”. An actual confirmation of this maxim's rightness is IgG4-RD. After creating the concept of IgG4-RD this disorder, imperceptible until recently, incited the creation of more than thousand publications reviewing just single patients to.... hundreds of patients and lead to thorough scientific knowledge about the disease and more favourable therapeutic perspectives for the very patients.

Until now, there are no reports of Bulgarian patients with IgG4-RD. Indirect data about the presence of similar patients are found in the publication of N. Stoilov et al. [7]. The real discerning of this multiform disease requires an awareness of it of both the clinical specialists and the specialists in pathology, imaging modalities and clinical laboratory. If it is distinguished before an advanced tissue fibrosis, IgG4-RD responds well to treatment with glucocorticoids and eventually DMARD, although the maintenance of the therapeutic effect remains a problem.

Библиография / References

1. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Тер Арх*, 2014, 8(5): 62-72.
2. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ и др. Связанные с IgG4-поражения слюнных желез. *Тер Арх*, 2015, 87(8): 92-102.
3. Симонова ПВ, Васильев ВИ, Корнилова НН и др. Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена. *Стоматол*, 1988, (3): 71-73.
4. Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. *Науч Практ Ревматол*, 2016, 54(3):352-360.
5. Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Польшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. *Тер Арх*, 2019, 91(5): 40-48.
6. Сокол ЕВ. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Тер Арх*, 1020, 92(5): 104-109.
7. Стоилов Н, Бояджиева В, Стоилов Р и др. Болест на Ормонд в ревматологичната практика. *Ревматол*, 2015, 23(3): 59-71.
8. Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M et al. IgG4-related disease: advances in diagnosis and treatment. *Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30, 261-278.
9. Cao Lu, Chen Y-B, Zhao DH et al. Pulmonary function tests findings and their diagnostic value in patients with IgG4-related disease. *J Thorax Dis*, 2017, 9(3): 547-554.
10. Carruthers M H, Khosroshahi A, Angastin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74, 14-18.
11. Carruthers M H, Stone JH, Deshpande V et al. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*, 2012, doi: 10.1156/2012/254908.
12. Chen LF, Liang JJ, Ouyang M et al. Application of the 2019 ACR/EULAR classification criteria contributes to the diagnosis of IgG4-related disease. *EULAR Congress 2020*, AB: 1020.
13. Cho YD, Jung WJ, Lee Y et al. Perirenal capsule and scrotal involvement in immunoglobulin G4-related disease: care based review. *Rheumatol Intern*, 2018, 38 (10): 1941-1948.
14. Cheuck W, Yuen HK, Chen JK et al. Chronic sclerosing dacryoadenitis – part of the spectrum of IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol*, 2006, 31, 643-645.
15. Deshpande V, Zen Y, Chan KG et al. Consensus statement on the pathology of IgG4. *Mod Pathol*, 2012, 25, 1181-1192.
16. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738.
17. Hermet M, Andre M, Kemeny JL et al. Is IgG4-related disease a cause of xerostomia? A cohort study of 60 patients. *Int J Rheumatol*, 2012, Published on-line, oct 16.
18. Inoue D, Zen Y, Albo H et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*, 2009, 51(1): 260-270.
19. Ishikawa Y et Tereo C. Genetic analysis of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*, 2019, doi:10.1080/14397595.2019.1621000.
20. Ito T, Fukui S, Kanie T et al. IG4-related coronary periarteritis: systemic literature review with our case series. *EULAR Congress 2021*, ABO763.
21. Jansen I, Hendrics TR, Han SH et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*, 2010, 21 216-221.
22. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*, 2003, 38, 982-984.
23. Kamisawa T, Zen Y, Pillai P et al. IgG4-related disease. *Lancet*, 2015, 385, 1460-1471.
24. Kawano M, Saeki T et Nakashima H. IgG4-kidney disease and retroperitoneal fibrosis: an update. *Mod Rheumatol*, 2018, 29(2), 231-239.
25. Kawano M, Saeki T, Nakashima H et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5), 615-626.
26. Khosroshahi A, Carruthers MH, Stone JH et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92, 82-91.
27. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum*, 2015, 67, 1688-1699.
28. Kurowecki D, Patlas MN, Heider A et al. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease. *Br J Radiol*, 2019, 92, 448-453.
29. Lanzillona M, Della Torre E, Campolunaro C et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflects differences in epidemiological features, serological findings and prognostic outcomes. *EULAR Congress 2020*, suppl.1, SAT0528.
30. Li ZY, Wang X, Xia X et al. An overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis and IgG4-related kidney disease. *Clin Chim Acta*, 2020, 501,12-19.
31. Liu SB, Gao H, Feng YC et al. Clinical features of hydronephrosis induced by retroperitoneal fibrosis: 17 cases reported. *J Peking Univ Health Sci*, 2020, 52(6), 1069-1074.
32. Liu Y, Xue M, Wang Zh et al. Salivary gland involvement disparities in clinical characteristics of igG4-related disease: a retrospective study of 428 patients. *Rheumatology*, 2020, 59, 634-640.
33. Masaki Y, Dong L, Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68, 1310-1315.
34. Matsui S, Yamamoto H, Minamota S et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest*, 2016, 54, 130-132.
35. Matsui S. IgG4-respiratory disease. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2), 251-256.
36. Miyabe K, Zen Y, Connall LD et al. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of IgG4-related disease. *Gastroenterology*, 2018, 155, 990-1003.
37. Mizushima I, Yamada K, Fujii H et al. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol*, 2012, 22, 859-870.
38. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthr Res Ther*, 2016, 18, 273-281.
39. Morales AT, Cignarella AG, Safayeth Yabeen I et al. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Int Med*, 2019, 66, 18-24.
40. Morgan WG et Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol*, 1953, 29, 471-503.
41. Moriyama M, Furukawa S, Kawano Y et al. The diagnostic utility of biopsies from submandibular and labial salivary glands

- in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 43, 12-80.
42. Murata Y, Aoe K et Mimura I. Pleural effusion related to IgG4. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(4), 384-389.
 43. Oyama-Manabe N, Yabusaki S, Manabe D. et al. IgG4-related cardiovascular disease from the aorta to the coronary arteritis: multidetector CT and PET/CT. *Radiographics*, 2018, 38, 1934-1948.
 44. Palmisano A, Maritati F, Vaglio A. Chronic periaortitis. *Curr Rheum Rep*, 2018, 20(12), 80.
 45. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N et al. Large vessel involvement in IgG4-related disease. *Medicine*, 2016, 95, 28-40.
 46. Raissian Y, Nasr SH, Larssen CP et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22, 1343-1352.
 47. Ryu JH, Sekiguchi H et Yi ES. Pulmonary manifestations of Immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J*, 2012, 39, 180-186.
 48. Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al. Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal disfunction. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20, 87-93.
 49. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011 and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25, 99-109.
 50. Saunders S, Della-Torre E, Perugino CA et al. Salivary gland disease in IgG4-related disease associated with allergic histories. *Arthritis Rheum*, 2018, 70, suppl.
 51. Shrestha B, Sekiguchi M, Colby T et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis. Report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33, 1450-1462.
 52. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V. et al. IgG4-related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10), 3061-3067.
 53. Sun H, Lin H, Feng R et al. Biopsy proven IgG4-related lung disease. *BMC Pulm Med*, 2016, 16, 20-26.
 54. Tsushima T, Tanaka T, Kazuki T et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. – *Eur Clin Invest*, 2009, 39(8), 714-722.
 55. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) 2011. *Mod Rheumatol*, 2012, 22, 21-30.
 56. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T. et al. Current approach to IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ specific criteria. *Mod Rheumatol*, 2017, et al. 27(3), 381-391.
 57. Vaglio A, Salvarani C et Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*, 2006, 367, 241-251.
 58. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F and al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomized controlled trial. *Lancet*, 2011, 378, 338-346.
 59. Vaglio A, et Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 21, 1880-1889.
 60. Wallace ZS, Deshpande V, Matoo N. et al. IgG4-related disease: baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy proven disease. *Arthritis Rheum*, 2015, 67(9), 2466-2475.
 61. Wallace ZS, Naden RP, Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheum*, 2019, 71, 1-13.
 62. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino A et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3), 406-412.
 63. Z, Jiaxi L, Liu Y et al. Different clinical characteristics of IgG4-RD patients and non-IgG4-RD patients: a large Chinese cohort study. *EULAR Congress 2021*, POS1384.
 64. Wa O, Zhao N, Wang X et al. Renal pseudotumor: a new challenge in the diagnosis of immunoglobulin G4-related disease. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16, 148-153.
 65. Xu WL. Diagnostic performance of serum IgG4-level for IgG4-related disease: a metaanalysis. *Scient Rep*, 6, 22035/1038/s rep.2035.
 66. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. Study of basal clinical features of 324 cases. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1), 262.
 67. Yamamoto M, Harada S, Ohara M. et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology*, 2005, 44, 227-234.
 68. Zen Y, Kitagawa S, Minato H. et al. IG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathol*, 2005, 36, 710-717.
 69. Zen Y, Onodera M, Inoue D. et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with suspect to immunoglobulin G4. *J Surg Pathol*, 2009, 33, 1833-1839.
 70. Zen Y. Pathological characteristics and diagnosis of IgG4-related disease. *Presse Med*, 2020, 49, 104-114.
 71. Zhang I, Chan M, Ma J. et al. Characterizing IgG4-related disease with FDG PET/CT: a prospective cohort study. *J Nucl Med Mol*, 2014, 47, 1624-1634.
 72. Zhang P, Yin Q, Wang W et al. Clinicopathological features of IgG4-related kidney disease (IgG4RKD) in Chinese patients. *Clin Nephrol*, 2020, 94(3), 135-14.
 73. Choi SJ, Nam H, Lee JS et al. Treatment response of hydronephrosis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis, focussing on ratio of IgG4/IG3 serum concentration. *EULAR Congress 2021*, AB1018.

Постъпил за печат: 29.09.2022 г.

Submitted: 29.09.2022

✉ Адрес за кореспонденция:
Проф. Детелин Димов, дмн
Военномедицинска академия
ул. „Св. Г. Софийски“ 3
1606 София

✉ Correspondence address:
Prof. Detelin Dimov, DMedSc
Military Medical Academy
3 Sv. G. Sofiyski Str.
1606 Sofia

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

**БОЛНА СЪС СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС, ВИСОКИ pANCA АНТИТЕЛА
И ТЕРМИНАЛНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

**Р. Ганчева¹, Ц. Петранова¹, М. Иванова¹, И. Шейтанов¹, Ат. Кундурджиев², М. Николова²,
Н. Колева¹, Р. Стоилов¹, Р. Рашков¹**

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

²Клиника по нефрология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

Резюме. Представя се болна на 47-годишна възраст с активен системен лупус еритематодес – кожна, ставна, хематологична, бъбречна форма. Пациентката е с бързопрогресиращ, вероятно некротизиращ гломерулонефрит при комбинация от многократно завишени anti-dsDNA и pANCA антитела. Постъпи в Клиниката с терминална бъбречна недостатъчност. Проведе се активно патогенетично лечение – пулсове с Метилпреднизолон, Имуновенин и пулс с Ендоксан. Проведе се още кръвопреливания и опити за стимулиране на диурезата с Фурантрил. Започна се хемодиализа поради непостигането на адекватен диуретичен отговор и повишаване на азотните тела. На базата на насложена инфекция с *E. fecalis* и *E. durans* болната разви дисеминирана интравазална коагулопатия, която протече с картината на полиорганна недостатъчност и завърши летално.

Ключови думи: системен лупус еритематодес, засягане на бели дробове и бъбреци, pANCA, сепсис

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематодес е системно заболяване на съединителната тъкан, при което предимно антинуклеарни и фосфолипидни антитела реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи, обуславяйки разнообразна клинична картина. Заболяването засяга от 15 до 48 души на 100 000 хиляди население. По-често и тежко боледуват афроамериканците. Болестта рядко започва преди пубертета и след 60 години. Жените боледуват 7-10 пъти по-често от мъжете [1]. Бъбречното, белодробното засягане, васкулитът и септичните усложнения и вторичният антифосфолипиден синдром често са сред факторите, определящи прогнозата на пациента.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме болна на 47-годишна възраст, която постъпи в Клиниката с дифузна оточност на долните крайници с давност от 2 месеца, намален обем на отделената урина до 100-200 ml/24 h, болка в малките стави на ръцете, афти в устата и изразена отпадналост с лесна умо-

ряемост. От проведени в амбулаторни условия изследвания 2 месеца преди хоспитализацията стойността на креатинина е 180 $\mu\text{mol/l}$, има положителен белтък в урината и отрицателни антифосфолипидни антитела.

Болната от 18 години е с поставена диагноза системен лупус еритематодес – кожна, ставна, хематологична форма. Лекува се с Медрол 8 mg/ден и Резохин 250 mg/ден. През годините са прилагани пулсове с по 500 mg Метилпреднизолон и Имуновенин. През 2015 г. е диагностициран септичен артрит, ангажиращ дясната радиокарпална става. През 2014 г. е проведена балонна ангиопластика на а. поплитеа дextrа и ампутация на 5-и пръст на дясното стъпало. Поставена е диагноза болест на Бюргер и са включени Агапурин и Еликвис. През 2007 г. е била проведена радикална хистеректомия по повод карцином на шийката на матката. Пациентката е бивш пушач.

Болната постъпи в увредено общо състояние. Афебрилна, с дребни влажни хрипове в дясната белодробна основа. Сърдечната дейност беше ритмична, с наличен систолен шум 2/6 степен по целия прекордиум. Черният дроб беше на ре-

брената дъга. Бяха налични тестовати отоци по долните крайници и деформация на пръстите на ръцете тип Jaccoud.

От изходните изследвания се установиха: анемичен синдром, данни за нехемолитична нормоцитна нормохромна анемия, Hb – 67 g/l, WBC – $7,36 \times 10^9/l$; Ly – 9,8%; NEUT – 87%; PLT – $358 \times 10^9/l$, повишени възпалителни маркери СУЕ – 75 mm/h; CRP – 17,60 mg/l; хипопротеинемия с хипоалбуминемия TP – 60,90 g/l; Alb – 22,4 g/l; креатинин – 453 $\mu\text{mol/l}$; K – 6,10 mmol/l. Чернодробните ензими бяха в норма, концентрацията на белтък в урината беше 2,76 g/l; eGFR, изчислен по MDRD – 9,7 ml/min. От имунологичните изследвания: anti-dsDNA screen > 200, ниски нива на C3 и C4, pANCA > 1:1280, отрицателни anti-PR3, anti-MPO и отрицателен квантиферонов тест. От рентгена на бели дробове и сърце се установи воалирана дясна белодробна основа с плевродиафрагмални адхезии (фиг. 1). От рентгенографията на длани и пръсти е налична анкилоза на радиокарпал-

ните, карпалните и карпометакарпалните стави вдясно. Луксация на някои от метакарпофалангеалните и интерфалангеалните стави (фиг. 2). От проведен нативен КТ на гръден кош се откриха дифузни едемни промени в подкожната мастна тъкан, двустранни плеврални изливи, вляво, слабо изразени, дифузно пръснати зони тип „матово стъкло“ и адхезионни промени в дясната белодробна основа (фиг. 3).

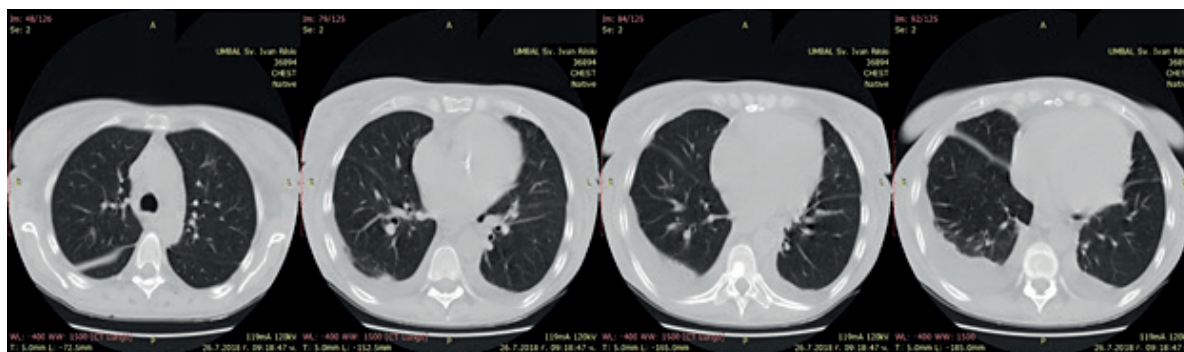
Започна се лечение с кръвопреливане на еритроцитен концентрат; 3 пулса с МП от 1 g; пулс с Ендоксан 500 mg; пулсове с Имуновенин (90 амп.); хуманалбумин; опити за стимулиране на диурезата с Фурантрил (5-10 амп./ден) и Фраксипарин 0,4 ml/ден. В хода на така провежданото лечение стойностите на Hb стигат до 91 g/l, острофазовите показатели се нормализират. Поради задържащите се стойности на креатинина, изразената азотемия (урея до 49 mmol/l) и персистиращата хипоалбуминемия се започна хемодиализа.



Фиг. 1. Изходна рентгенография на бели дробове и сърце



Фиг. 2. Изходна рентгенография на длани и пръсти



Фиг. 3. Изходен нативен КТ на гръден кош

Еднократният vomitus на хематинни материи наложи да се проведе гастроскопия, с която се установиха кандидозен езофагит, хиатална херния и хроничен гастрит. Ехография на коремните органи показва бъбреци със съхранени размери и дифузно повишена ехогенност на паренхима. Има данни за чернодробен застой, асцит, чернодробен хемангиом. От трансторакална ехокардиография не се визуализират вегетации, но има МИ III ст, АоИ II ст, ТИ III ст, ФИ – 30%, перикарден излив около 70 ml. Последват още няколко кръвопреливания на еритроцитен концентрат и пулс с МП 1,0 g. Включиха се Ceftriaxone 1,0 g/дн. и Kandizol (300 mg).

След това се появила периферна цианоза и нарастващ по големина хематом по медиалната повърхност на лявото бедро, в мястото на централния венозен път, и в пубисната област. От проведените контролни изследвания се регистрираха: WBC – $18 \times 10^9/l$; LYM – 2,4%; NEUT – 95,6%, Hb – 102 g/l; отчете се спад на PLT – $75 \times 10^9/l$; хипоалбуминемия с хипопротеинемия; повишаване на чернодробните ензими ASAT – 193,10 U/l; ALAT – 411,50 U/l; GGT – 335 U/l; отрицателни серологични проби за хепатит А, В и С и промени в коагулационния статус – повишаване на D-dimer, първоначално до 625 ng/ml (< 255); спад на фибриногена първоначално до 1,93 g/l (2-4); aPTT, което не коагулира и PT – 23,4 sec.

През следващите 2 дни се спряха антибиотикът и приемът на антимикотик; спря се приложението на Фраксипарин; проведе се безхепаринова диализа; започна се с преливането на прясно замразена плазма и тромбоцитен концентрат. Въпреки това стойностите на тромбоцитите стигнаха до $8 \times 10^9/l$; D-dimer – 5535; Fbg – 0,85; PT – 32,8 sec; aPTT – 37 sec; ASAT – 2008; ALAT – 1850; LDH – 12297; GGT – 440. От алкално-киселинното равновесие: pH-7,35; pCO_2 -3,54 kPa; pO_2 -6,7 kPa; BEecf – 11,2 mmol/l; SBC-16,9 mmol/l; sat O_2 -84%.

Болната беше преведена в реанимация с тези показатели, където лечението продължи с МП 80 mg/дн., Ceftriaxone 1,0 g/ден и Fraxiparine 0,4 ml. От хемокултура се изолира Enterococcus faecalis, а от урокултура се изолира Enterococcus durans, което наложи смяната на Ceftriaxone с Unasyn 1,5 g/дн. От проведена контролна рентгенография на бели дробове и сърце е снижена просветляемостта на долния десен белодробен дял, неравно и неясно очертан е десният белодробен купол и има хиповентилационни промени (фиг. 4).



Фиг. 4. Контролна рентгенография на бели дробове и сърце

Лечението продължи с кислород 4-10 l/h; МП 100 mg/дн.; Unasyn – 1,5 g/дн.; аферезни тромбозити; прясно замразена плазма; Еритропоедин 2000 E sc; Fraxiparine 0,2 – 0,4 ml/дн. и всекидневни или през ден хемодиализи. Болната разви гангрена на пръстите на ръцете и стъпалата, едновременно гингиворагия и тромбозирание на кръвта в централния венозен път. От последните лабораторни изследвания се регистрираха: WBC – $1,37 \times 10^9/l$; NEUT – 65,7%; LYM – 11,7%; Hb – 77 g/l; PLT – $24 \times 10^9/l$; креатинин – 283 μ mol/l; Урея – 35,09 mmol/l; K – 4,32 mmol/l; ASAT – 46,59 U/l; ALAT – 65,83 U/l; CRP – 63,07 mg/l.

Въпреки проведеното в пълен обем патогенетично лечение, полиорганната недостатъчност прогресира и завърши летално.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ЗНАЧЕНИЕ НА PANCA ПРИ СЛЕ

Диференциалната диагноза, на първо място включва дисеминирана интравазална коагулопатия, при която се установяват следните промени – ниски тромбоцити; кървене и тромбоза; удължени PT и aPTT; висок D-dimer и подлежаща причина. На второ място, тромботична тромбоцитопенична пурпура, която се характеризира с ниски тромбоцити; няма кървене; налична е системна микросъдова тромбоза; нормални PT/aPTT; леко повишен D-dimer и 5-10% шистоти от кръвна натрификация. На трето място, в диференциалнодиагностичния план влиза индуцираната от хепарин тромбоцитопения, при която няма кървене; налична е системна микросъдова тромбоза; нормални PT и aPTT и леко повишен D-dimer. На четвърто място е катастрофалният антифосфолипиден синдром със следната кон-

стелация: леко понижени или нормални стойности на тромбоцитите; остра съсирваемост едновременно на множество места; РТ и аРТТ в норма и леко завишен D-dimer.

Приехме, че на базата на насложена инфекция с *Enterococcus fecalis* и *Enterococcus durans* [2] болната разви дисеминирана интравазална коагулопатия, свързана с инфекцията [2] и с ANCA антитела [3], която протече с картината на полиорганна недостатъчност (дихателна и бъбречна недостатъчност и периферна гангрена) и голям хематом, довел до развитието на фатални коагулационни нарушения и завърши летално.

ЗНАЧЕНИЕ НА ВИСОКИЯ ТИТЪР НА рANCA ПРИ ЛУПУСЕН НЕФРИТ

рANCA се откриват чрез индиректна имунофлуоресценция при 20% от болните със системен лупус еритематодес. Срещат се при болни с лупусен нефрит, при които стойността на anti-dsDNA също е висока. Асоциират се с наличието на дифузен пролиферативен гломерулонефрит (клас IV). При пациентите с високи рANCA настъпват бърза прогресия към бъбреч-

на недостатъчност [5, 6]. Освен това възможно е върху лупусния нефрит да се развие свързаният с ANCA некротизиращ и бързопрогресиращ гломерулонефрит. Биопсиите на тези болни разкриват некротизиращ гломерулонефрит с фибриноидна некроза, руптура на гломерулната базална мембрана, вътре- и извънкапилярно отлагане на фибрин. Случаите се интерпретират, като показващи характеристики на ANCA-асоцииран некротизиращ и бързопрогресиращ гломерулонефрит и лупусен нефрит [7]. Известно е, че ANCA могат да причинят ендотелна увреда и последваща тромбоза [3]. За съжаление, при нашата пациентка не можахме да извършим пункционна бъбречна биопсия за верифициране на типа гломерулни и съдови увреждания поради тежкото общо състояние.

В заключение, представяме пациентка с висока активност на системен лупус, положителни рANCA и данни за дисеминирана интравазална коагулация на фона на ентерококов сепсис, голям хематом и васкулит. Въпреки адекватното лечение при пациентката се разви полиорганна недостатъчност, довела до фатален край.

A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES, HIGH pANCA ANTIBODIES AND END-STAGE RENAL FAILURE

R. Gancheva¹, Ts. Petranova¹, M. Ivanova¹, I. Sheitanov¹, At. Kundurdjiev², M. Nikolova², N. Koleva¹, R. Stoilov¹, R. Rashkov¹

¹Clinic of Rheumatology, University Hospital Sv. Ivan Rilski, Medical University – Sofia

²Clinic of Nephrology, University Hospital Sv. Ivan Rilski, Medical University – Sofia

Abstract. A 47-year-old female patient with active Systemic lupus erythematosus (SLE) – skin, joint, hematological, and renal involvement, was admitted due to rapidly progressive renal failure at the background of very high anti-dsDNA and pANCA antibodies. Active pathogenetic treatment was started – pulse therapy with methylprednisolone, intravenous immunoglobulins (IVIG) and cyclophosphamide, blood transfusions were performed, symptomatic treatment with infusions ad diuretic was initiated. Due to progression of renal failure with volume overload and increase in urea and creatinine levels renal-replacement therapy was initiated. The patient developed *E. faecalis* and *E. durans* sepsis with disseminated intravascular coagulation and ground-glass-type lung changes and the condition further deteriorated to fatal multiorgan failure. The authors discuss the role of pANCA antibodies in SLE with renal and lung involvement.

Key words: systemic lupus erythematosus, lung and renal involvement, pANCA, sepsis

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus is a systemic connective tissue disease in which mainly antinuclear (ANA) and antiphospholipid antibodies (APLA) cross-react with the skin and the internal organs and cause different clinical symptoms. The incidence of SLE is 15-48/100,000, affecting more often females and showing preponderance towards the African race. The disease rarely starts before puberty or after the age of 60 years. Women are affected 7-10 times more frequently than men [1]. The renal and lung involvement, vasculitis and septic complications, along with the secondary antiphospholipid syndrome, are among the most severe disease manifestations, often determining the prognosis of the patient.

CASE PRESENTATION

We present a 47-years-old female patient admitted due to diffuse edema on the legs progressing over the past two months, decreased urine output to 100-200 ml/24 h, joint pains in the hands, oral aphthosis, and fatigue. The clinical-laboratory investigations two months before the admission revealed mild renal failure – serum creatinine of 180 µmol/l, positive protein on dip-stick urine examination and negative APLA.

The patient has had 18-year history of SLE – skin, joint, hematological involvement. At the admission she was on treatment with methylprednisolone

8 mg/day and chloroquine 250 mg/day. She had been treated with methylprednisolone and intravenous immunoglobulin (IVIG) pulses. In 2015 she had septic arthritis of the right radiocarpal joint. In 2014 balloon angioplasty of the right popliteal artery for stenosis and amputation of the 5-th toe of the right foot was performed. She was diagnosed with Burger's disease and was given pentoxifylline and oral anticoagulant (apixaban). In 2007 the patient underwent laparohysterectomy for carcinoma coli uteri. The patient was an ex-smoker.

At the admission the patient was in impaired general condition, with normal body temperature, rhonchi in the right lung base. Rhythmic heartbeat and systolic murmur 2/6 on the precordium were recorded. Liver was palpable at the costal rim. Marked edema on the lower extremities was present. Jaccoud-type deformities on the hands were found.

The clinical-laboratory investigations at the admission revealed negative rapid antigenic test for SARS-CoV-2, severe anemia (hemoglobin 67 g/l), normal white blood cell (7.36 G/l) and platelet (358 g/l) count, increased inflammatory markers (ESR 75 mm/h, CRP 17.6 mg/l), low total protein (60.9 g/l) and albumin (22.4 g/l), high serum creatinine (453 µmol/l) and potassium (6.1 mmol/l), proteinuria of 2.76 g/l, low estimated GFR of 9.7 ml/min (MDRD). The immunological investigations revealed high-positive anti-dsDNA screen > 200, low C3 and

C4 levels, high pANCA>1:1280, negative anti-PR3 and anti-MPO, negative Quantiferon test.

The chest X-ray investigation showed opaque right lung base and pleuro-diaphragmatic adhesions (Figure 1). The X-ray investigation of the hands revealed ankylosis of the radio-carpal, carpal and carpo-metacarpal joints of the right hand with luxation of several metacarpophalangeal and interphalangeal joints (Figure 2).

The chest computed tomography scan (CT) showed diffuse edema of the subcutaneous fat tissue, bilateral pleural effusions (more pronounced to the right), diffuse ground-glass-type parenchymal lung changes and adhesions in the right lung base (Figure 3).

Abdominal ultrasound investigation presented both kidneys normal in size with increased parenchymal echogenicity, marked liver congestion, ascites, liver hemangioma. The transthoracic echocardi-

ography showed no vegetations and revealed mitral valve regurgitation III grade, aortic valve regurgitation II grade, tricuspid valve regurgitation III grade, EF 30%, small pericardial effusion of 70 ml.

The patient received hemotransfusions of red-blood-cell concentrates, 3 intravenous infusions of methylprednisolone 1000 mg in three consecutive days, intravenous pulse with cyclophosphamide 500 mg, IVIG (overall 90 ampoules), Human albumin, infusions, diuretics, low-molecular weight heparin (Fraxiparine 0.4 ml/day). Hemoglobin levels reached 91 g/l, ESR and CRP levels decreased to normal levels but due to progression of renal failure with serum urea levels reaching extremely high levels (49 mmol/l) with persisting volume overload the patient was started on hemodialysis.

The patient developed one episode of hematemesis and underwent fibrogastroscopy reveal-



Fig. 1. Baseline chest X-ray investigation – opaque right lung base and pleuro-diaphragmatic adhesions



Fig. 2. Baseline X-ray investigation of both hands – ankylosis of the radio-carpal, carpal and carpo-metacarpal joints of the right hand with luxation of metacarpophalangeal and interphalangeal joints

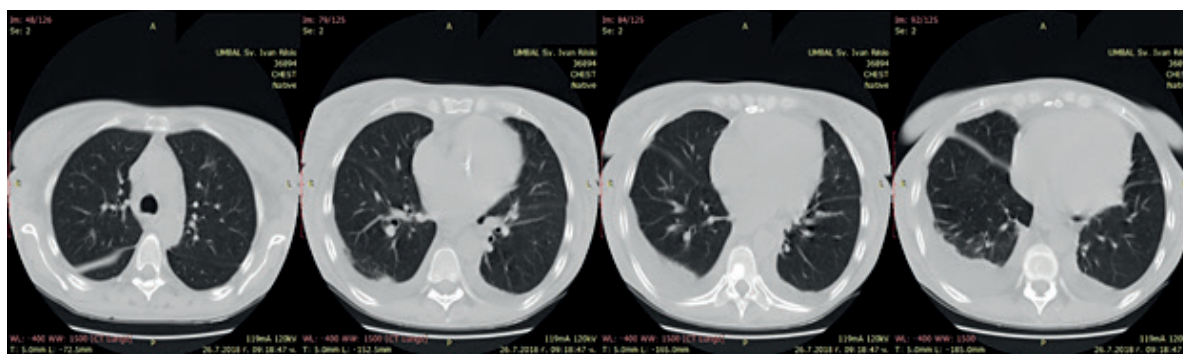


Fig. 3. Baseline chest CT – diffuse edema of the subcutaneous fat tissue, bilateral pleural effusions (more pronounced to the right), diffuse ground-glass-type parenchymal lung changes and adhesions in the right lung base

ing candida-associated esophagitis, hiatus hernia and chronic gastritis. The patient received another hemotransfusion with methylprednisolone pulse (1 g), antibiotic (ceftriaxone 1 g/day) and antimycotic.

The patient gradually developed progressive peripheral cyanosis and an enlarging hematoma on the median surface of the left thigh at the puncture site of the central venous access for dialysis and on the pubic area. The control investigations registered leukocytosis (18 G/l) with low lymphocytes (2.4%) and neutrophilia (95.6%), mild anemia (hemoglobin 102 g/l), low platelet count (75 G/l), hypoalbuminemia and hypoproteinemia, increased liver enzymes (ASAT 193.1 U/l, ALAT 411.5 U/l, GGT 335 U/l) with negative HBs antigen and anti-HCV and anti-HAV antibodies, increased d-dimer (625 ng/ml, normal levels < 255), decrease in fibrinogen (1.93 g/l), prolongation of aPTT (the blood not coagulating), PT 23.4".

During the next two days the administration of antibiotic, antimycotic, low-molecular weight heparin was stopped and heparin-free dialysis was performed, fresh-frozen plasma and platelet concentrate were transfused. Despite the therapeutic efforts platelets fell to 8 G/l, d-dimer increased to 5535, fibrinogen fell to 0.85, PT elongated to 32.8", aPTT remained prolonged (37"), liver enzymes increased further (ASAT – 2008; ALAT – 1850; LDH – 12297; GGT – 440 U/l). Alkaline base balance showed marked disturbances: pH – 7.35; pCO₂ – 3.54 kPa; pO₂ – 6.7 kPa; BE_{ecf} – 11.2 mmol/l; SBC – 16.9 mmol/l; satO₂ – 84%.

The patient was transferred to Intensive care unit and remained on intravenous methylprednisolone 80 mg/day, ceftriaxone and low-molecular weight heparin (Fraxiparine 0.4 ml/day). Enterococcus durans was isolated from the urine and E. faecalis – from hemoculture, and ceftriaxone was replaced with ampicillin/sulbactam 1.5 g/day. The control chest X-ray revealed decreased translucency of the right lower lobe, uneven right diaphragmatic dome and hypoventilation changes (Figure 4).

The patient was put on oxygen (4-10 l/min), methylprednisolone 100 mg/day, ampicillin/sulbactam 1.5 g/day, apheretic platelets, fresh-frozen plasma, erythropoietin-alpha 2000 IU/48 h, Fraxiparine 0.4 ml b.i.d., daily hemodialysis sessions. The patient developed gangrenes of the fingers and toes, gingivorrhagia and thrombosis of the central venous access. Marked deterioration of the hematology parameters was noted: leukocytes 1.37 G/l, hemoglobin 77 g/l, platelet count 24 G/l, creatinine 283 μmol/l with urea 35.09 mmol/l, potassium 4.32 mmol/l, ASAT – 46.59 U/l; ALAT – 65.83 U/l; CRP – 63.07 mg/l.



Fig. 4. Control chest X-ray – decreased translucency of the right lower lobe, uneven right diaphragmatic dome and hypoventilation changes

Despite the pathogenic and symptomatic treatment the patient developed polyorgan failure and deceased.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THE ROLE OF PANCA IN SLE

The differential diagnosis of SLE with ANCA-associated lung and kidney vasculitis and secondary coagulation abnormalities (in relation to vasculitis, hematoma and infection) in this patient includes disseminated intravascular coagulation of other origin with low platelet count, prolonged PT and aPTT, high d-dimer and both bleeding and thrombosis; the high LDH could be associated with the hematoma and/or with ANCA-associated small-vessel vasculitis with microhemolysis. Another possible differential diagnosis is the thrombotic microangiopathy, characterized with low platelet count, systemic microvascular thrombosis without bleeding, normal PT and aPTT, mild increase in d-dimer and increased schizocyte number in peripheral blood (5-10%). Another differential diagnosis is the type 1 and type 2 heparin-induced thrombocytopenia. In type 1 there is low platelet count due to anti-platelet antibodies and bleeding, and in type 2 – activating anti-platelet antibodies with microthrombosis and/or increase of the primary thrombus and low platelet count without bleeding tendency. PT and aPTT are normal in both types and d-dimer could be slightly increased. Last but not least is the catastrophic antiphospholipid syndrome that manifests with the development of multiple organ thromboses and dysfunction with low or normal platelet count, normal PT, normal or prolonged aPTT (lupus anticoagulant) and mild increase in D-dimer.

In our patient the most probable mechanisms in the development of disseminated intravascular coagulation that lead to multiorgan failure and death are a combination of active severe systemic (sepsis) enterococcal infection (with two types of enterococci – *E. faecalis* and *E. durans*) [2], vascular damage due to pANCA [3] (including lung and renal involvement and peripheral gangrenes) and large hematoma inducing coagulation disturbances [4].

THE ROLE OF HIGH PANCA IN LUPUS NEPHRITIS

Perinuclear ANCA are detected with indirect immunofluorescence technique in up to 20% of SLE patients. They are found more frequently in lupus nephritis (LN) patients with high dsDNA antibodies and are associated with the presence of class IV (diffuse proliferative) LN. LN patients with positive pANCA show faster progression to renal failure [5, 6]. Moreover, pANCA-associated necrotizing rapidly progressive glomerulonephritis could superimpose upon LN in pANCA-positive SLE patients. Renal biopsies of such patients reveal necrotizing glomerulonephritis with fibrinoid necrosis and glomerular basal membrane rupture, intra- and extracapillary deposition of fibrin, oligoimmune glomerular immune depositions. These cases are interpreted as ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis in LN [7]. ANCA are also known to cause endothelial

damage and induce thrombosis [3]. Unfortunately, no renal biopsy was performed in our patient due to severely impaired general condition.

In conclusion, we present a patient with high SLE activity, positive pANCA and signs of disseminated intravascular coagulation at the background of enterococcal sepsis, large hematoma and vasculitis. Despite the adequate treatment the patient developed multiorgan failure and deceased.

Библиография / References

1. Rashkov E. Systemic lupus erythematosus. In: Systemic connective tissue diseases (collagenoses). CIM, Sofia, 1999, Ed.: Sheitanov Y, Rashkov R, pp. 5-64.
2. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, et al. Understanding infection-induced thrombosis: lessons learned from animal models. *Front Immunol.* 2019 Nov 5;10:2569.
3. Misra DP, Thomas KN, Gasparyan AY et al. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol* 2021;40: 4807-4815.
4. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA, et al. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113:1205-1219.
5. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2000;20(1):57-63.
6. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(9):651-8.
7. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:682-690.

Постъпил за печат: 18.06.2022 г.

Submitted: 18.06.2022

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Рада Гancheва, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
Медицински университет – София
e-mail: rada_ga@mail.bg

✉ Correspondence address:

Rada Gancheva, MD, PhD
Clinic of Rheumatology,
University Hospital Sv. Ivan Rilski
Medical University – Sofia
e-mail: rada_ga@mail.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С THORACIC OUTLET SYNDROME

Ж. Димова, В. Бояджиева, С. Емин, Н. Стоилов

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София

Резюме. *Thoracic outlet syndrome (TOS) включва група от изменения, които водят до компресия на брахиалния плексус, причиняваща симптоми на болка, мускулна слабост и изтръпване в областта на рамената и горните крайници. Класификацията на TOS се базира на патофизиологични симптоми и се дели основно на неврогенен (nTOS), венозен (vTOS) и артериален (aTOS). В зависимост от етиологията TOS може да се класифицира като вроден, травматичен или функционално придобит. Представяме клиничен случай на 34-годишен мъж, който постъпи в Клиниката по ревматология, УМБАЛ "Св.Иван Рилски", през юли 2022 година. Болният съобщава за оплаквания от изтръпване в пръстите на ръцете, слабост на горните крайници при отвеждане на ръцете нагоре и периунгвално посиняване. При пациентът е проведена флебография през 2021 година, със заключение „закомпресия на v. subclavia dextra et sinistra при абдукция и ипсилатерална ротация на главата“. От проведената КТ ангиография се установява компресия от дясната обща илиачна артерия върху лявата обща илиачна вена, която е дилатирана, кореспондираща в най-висока степен с Мей-Търнър синдром. В Клиниката по ревматология се извърши капилароскопия, от която се визуализираха периферен съдов спазъм и неспецифични промени. От лабораторните и имунологичните изследвания не се установяват отклонения.*

Ключови думи: *thoracic outlet syndrome, терапия*

ВЪВЕДЕНИЕ

Thoracic outlet syndrome (TOS) включва група от изменения, които водят до компресия на нервно-съдовия сноп, излизаш от горната торакална апертура. Горната торакална апертура е анатомична структура в долната част на шийния отдел, която се разделя на три области между клавикулата и първото ребро, през които преминават няколко важни нервно-съдови структури – това са брахиалният плексус, а. subclavia и v. subclavia. Компресията на тези структури причинява симптоми в съответния горен крайник, сред които болка, промяна в цвета на кожата, парестезия, мускулна слабост, мускулна атрофия [1, 2].

Класификацията на TOS се базира на патофизиологични симптоми и се дели основно на неврогенен (nTOS), венозен (vTOS) и артериален (aTOS) [3]. В зависимост от етиологията TOS може да се класифицира като вроден, травматичен или функционално придобит [4]. Сред най-честите причини за вродения е наличието на шийно ребро. Най-честата травматична етиология са падания или травма по типа на "whiplash". За функционално придобития thoracic outlet syndrome причина може да са повтарящи движения, свързани със спорт или професионална експозиция. Около 90% от всички случаи са nTOS,

които се срещат при млади и активни индивиди, спортуващи и вдигащи тежести. Обикновено TOS се презентира на възраст между 20-50 години и е по-често срещан при жени [5].

Поради широкия диапазон от етиологични причини за възникване на TOS съществуват различни и мултидисциплинарни подходи за нейната терапия. Сред тях са оперативно лечение, промяна в начина на живот, рехабилитация, физикална терапия, антикоагулантна терапия, прием на обезболяващи медикаменти [6].

Неврогенният TOS е резултат от компресията на нервните коренчета от брахиалния плексус на нива C5-Th1 и включва около 90% от всички TOS [7]. Неврогенният TOS е най-често срещан при млади, активни индивиди, които вземат участие в спортни активности, характеризиращи се с репетитивни движения и вдигане на тежести над глава [8]. Sanders et al. описват разпределение на симптомите при nTOS – парестезия на горен крайник (98%), болка в шията (88%), болка в м. трапециус (92%), болка в рамото и/или ръката (88%), парестезия във всички пръсти (58%), парестезия в 4-ти и 5-и пръст (26%) [9].

При 10-15% от случаите се среща венозната форма на TOS (известна още като Paget-Von Schroetter syndrome), при която поради наличието

на механична компресия в костоклавикуларно пространство или репетитивна травма на v.subclavia се нарушава нормалният кръвоток. Клинично това се изразява с оток на горния крайник, болка и цианоза, наподобяваща синдром на Рейно. Около 7% от случаите на синдром на Рейно са унилатерални, поради което тези пациенти трябва да се изследват с повишено внимание [10, 11, 12].

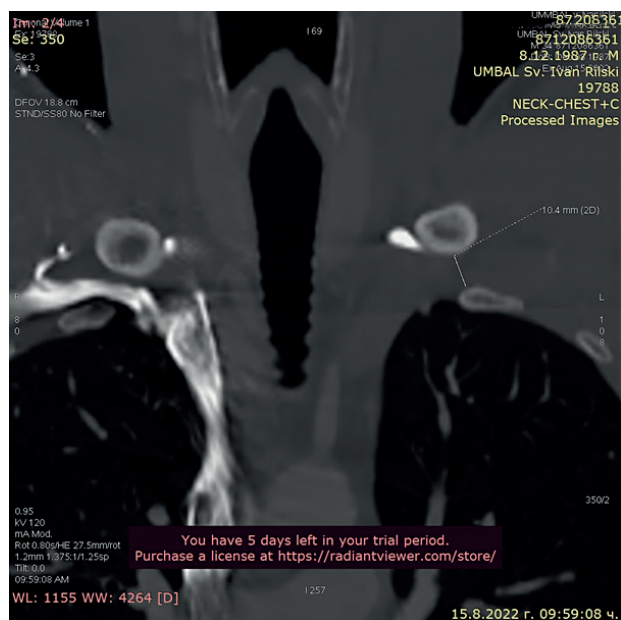
Най-рядката форма е артериалният TOS, при която клиниката наподобява венозната форма, но има по-голям риск от тромбоза и дистална емболизация [13].

Диагностицирането на TOS първоначално трябва да се фокусира основно върху физикалния преглед и той да обхваща областта на рамото, горния крайник и шийния отдел на гръбначния стълб. Изследва се за следи от мускулна

атрофия, мускулна слабост, промяна в цвета на кожата, температурата на кожата, нарушения в космения растеж в дадената област. Венозната форма на TOS може да се представи с големи разлики в артериалното налягане на двете ръце ($> 20 \text{ mm Hg}$), рамото и гръдите могат да изглеждат едематозни, докато горният крайник – блед или цианотичен [14].

Клиничен случай

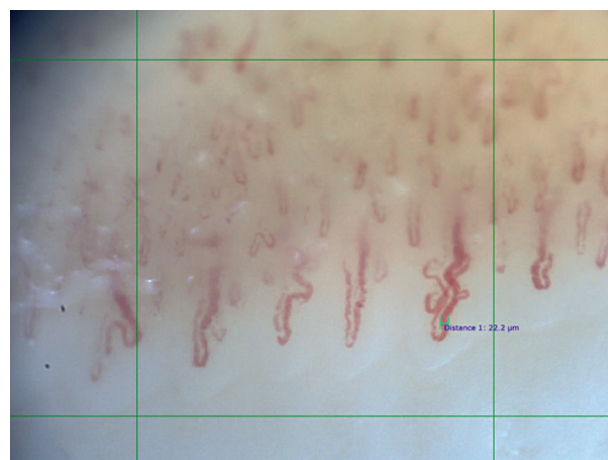
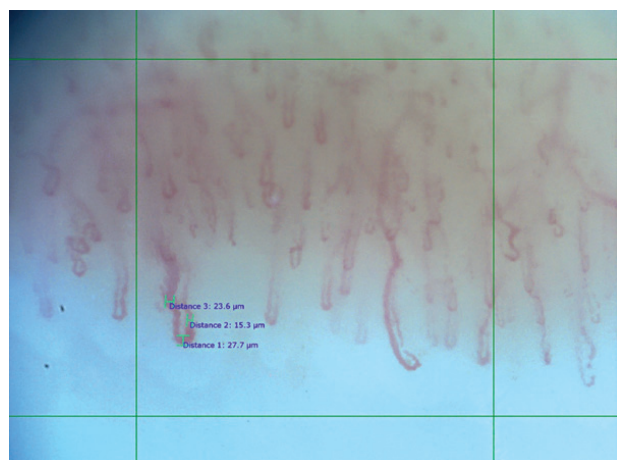
Представяме клиничен случай на 34-годишен мъж, който постъпи в Клиниката по ревматология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, през юли 2022 година. Болният беше с оплаквания от изтръпване в пръстите на ръцете, слабост на горните крайници при отвеждане на ръцете нагоре, отмаляване



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3 и 4. Капиляроскопия на пръстите на двете ръце

на двете ръце в легнало положение и периунгвално посиняване (фиг. 5 и 6).



Фиг. 5 и 6. Периунгвално и унгуално посиняване на пръстите на ръцете

В амбулаторни условия е проведена магнитно-резонансна томография (МРТ) на торакален отдел, от която се установяват дегенеративни спондилозни промени и МР данни за дискови протрузии на нива С3-С4, С4-С5, С5-С6 и С6-С7, като на ниво С4-С5 е описана вторична неврофораминална стеноза от диск-остеофит комплекс. От проведената електроневромиография (ЕНМГ) се установяват данни за коренчева лезия на С6, С7, Тх1 вляво.

През 2021 година на пациента е проведена флебография на горните крайници двустранно в неутрална позиция и в абдукция. Вдясно се визуализират проходими дълбоки и повърхностни вени, без стаза на тока в неутрална позиция. При абдукция и ипсилатерална ротация на главата се наблюдава значима компресия на v. subclavia dextra в проксималната трета в областта на преминаването ѝ през костно-клавикуларното дефиле със стаза на венозния отток и задържане на контраста във v. subclavia за над 20 секунди. Вляво се наблюдава калус с девиация на лява клавикула в дистална трета, потвърждаващ анамнестичните данни за фрактура на последната в миналото. Вена subclavian sinistra е проходима с компенсаторно дилатирани колатерални вени, осъществяващи над 50% от дренажа на

ляв горен крайник. Установяват се вътрелумени промени във v. subclavia sinistra, приличащи на съединителнотъканни повлекла, със забавен венозен дренаж на крайника през последната в неутрална позиция. При абдукция и ротация на главата – сходна находка с по-изразена стаза на венозни кръвоток.

От амбулаторно проведена КТ ангиография се установява компресия от дясна обща илиачна артерия върху лява обща илиачна вена, която е дилатирана, кореспондираща в най-висока степен с Мей-Търнър синдром – без оплаквания от краката.

В Клиниката по ревматология се проведе КТ изследване на горна торакална апертура нативно и с контрастна материя и.в. – няма КТ данни за шийни ребра. Костоклавикуларното пространство вдясно е с минимален коронарен размер 8.8 мм, а вляво – 10.4 мм. Артерия субклавия и вена субклавия двустранно се изпълват нормално с контрастна материя. Дясната вена субклавия изглежда лекостепенно компримирана на нивото на костоклавикуларното пространство. Нормата на костоклавикуларното пространство спрямо вена субклавия и брахиалния плексус е съответно 1.23 см (± 0.40) и 1.24 см (± 0.47) [15].

Извърши се капилляроскопия, от която се визуализираха периферен съдов спазъм и неспецифични промени.

От лабораторните и имунологични изследвания:

ПКК и биохимия – б.о.

СУЕ и CRP – в референтни стойности

АНА профил – в норма

Пакет “Антифосфолипиден синдром” – в норма

ОБСЪЖДАНЕ

Публикациите в научната литература през последните 20 години обобщават само част от трудностите при мениджмънта на TOS. Някои автори (Vos и кол., Povlsen и кол.) акцентират върху предизвикателствата при пациентите с TOS поради липсата на признати диагностични критерии [16, 17]. Клиницистите трябва да използват комбинация от точно снемане на анамнеза, клиничен преглед и използване на други диагностични образни методики. Всеки подтип на TOS – венозен, артериален и неврогенен, се представя с различни клинични симптоми.

Трудността при диагностицирането се усложнява и от несигурната роля на образната диагностика при TOS. Някои автори наблюдават на важ-

ността на венографията при венозния TOS, която е стандартна практика за демонстриране на компресия на субклавиална вена. Другите образни изследвания (компютърна томография, конвенционална рентгенография) са полезни само за идентифициране на анатомични аномалии, които биха могли да представляват източник на компресия, или за идентифициране на артериални усложнения като емболизация или аневризми с помощта на ангиография. Правилният диагностичен алгоритъм е в основата на поставяне на правилната диагноза. Нито симптомите, нито клиничният преглед, нито образните тестове са достатъчни сами по себе си за идентифициране на болестта, но в комбинация завършват правилния диагностичен алгоритъм [17].

В описания от нас клиничен случай пациентът се презентира с оплаквания от посиняване на ръцете (периунгвално и унгвално) при студова експозиция, както и промяна в телесната температура на крайниците. Първото впечатление от клиничните оплаквания на пациента биха могли да бъдат асоциирани с феномен на Рейно. По-детайлните образни изследвания, както и резултатите от проведения физикален преглед прецизират морфологичните промени и дават детайлна представа за вероятно комбинираната генеза. При нашия пациент най-вероятният етиологичен фактор са активен спорт и вдигане на тежести. Неврогенният TOS е най-често срещан при млади, активни индивиди, които вземат участие в спортни активности, характеризиращи се с репетитивни движения и вдигане на тежести над глава [8]. В представения клиничен случай е възможно да бъде пропусната основната диагноза, маскирана зад типичните клинични оплаквания, характерни за феномен на Рейно. Капиляроскопската находка на периферен съдов спазъм и налични неспецифични промени вероятно са както вследствие на променената микроциркулация на горни крайници (доказания TOS), така и като изява в резултат на студова експозиция (влошаване на оплакванията през зимния сезон). Важно е в тези случаи да се

направи широка диференциална диагноза и да се потърси причина за оплакванията.

При нашия пациент от амбулаторно проведена КТ ангиография се установява компресия от дясна обща илиачна артерия върху лява обща илиачна вена, която е дилатирана, кореспондираща в най-висока степен с Мей-Търнър синдром (MTS) – без оплаквания от краката. Синдромът е синдром на венозна компресия, при който лявата обща илиачна вена е компресирана между долната част на лумбалния отдел на гръбначния стълб и дясната обща илиачна артерия. Въпреки че повечето случаи са асимптоматични, това може да причини тежка заболяемост при индивиди със симптоми, най-често дълбока венозна тромбоза и посттромботични усложнения [18].

Хирургичното лечение на синдрома на горната торакална апертура обикновено включва декомпресия чрез резекция на 1-во ребро или вродено цервикално ребро, ако има такова. При съдов TOS може да се наложи реконструктивна съдова хирургия като допълнение.

Литературните данни показват, че резекцията на ребрата е по-добрият терапевтичен вариант от други операции като супраклавикуларна невропластика на брахиалния плексус [17, 19].

Нехирургичното лечение на TOS включва неинвазивни интервенции като инжектиране на ботулинов токсин в предните и средните мускули. Резултатите, съобщени, обаче са противоречиви. От проведено рандомизирано контролно проучване, сравняващо инжектиране на ботулинов токсин с инжекции с плацебо (физиологичен разтвор) не се установява сигнификантна разлика в оценките на болката или увреждането при 6-месечно проследяване [20]. Конвенционалното лечение с антикоагуланти, антиагреганти и съдоразширяващи средства намира приложение при пациентите, диагностицирани с TOS. В описания от нас клиничен случай пациентът съобщава за добър терапевтичен резултат от провежданата терапия с пентоксифилин и клопидогрел.

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH THORACIC OUTLET SYNDROME

Zh. Dimova, V. Boyadzhieva, S. Emin, N. Stoilov

Rheumatology Department, UMHAT "Sv. Ivan Rilski" – Sofia, Bulgaria

Abstract. Thoracic outlet syndrome (TOS) is a group of conditions that result in compression of the brachial plexus, causing symptoms of pain, muscle weakness, and numbness in the shoulders and upper extremities. The classification of TOS is based on pathophysiological symptoms and is mainly divided into neurogenic (nTOS), venous (vTOS) and arterial (aTOS). Depending on the etiology, TOS can be classified as congenital, traumatic, or functionally acquired. We present a clinical case of a 34-year-old man who was admitted to the Rheumatology Clinic, UMHAT "St. Ivan Rilski" in July 2022. The patient reported complaints of numbness in the fingers, weakness of the upper extremities when the arms are raised, and periungual bruising. The patient underwent phlebography in 2021, with the conclusion of compression of v. subclavia dextra et sinistra during abduction and ipsilateral rotation of the head. From the performed CT-angiography, compression of the right common iliac artery on the left common iliac vein, which was dilated, corresponding to the highest degree with May-Turner syndrome, was found. In the rheumatology clinic, capillaroscopy was performed, which visualized peripheral vascular spasm and nonspecific changes. Laboratory and immunological tests did not reveal any abnormalities.

Key words: thoracic outlet syndrome

INTRODUCTION

Thoracic outlet syndrome (TOS) is a group of changes that result in compression of the neurovascular bundle exiting the upper thoracic aperture. The upper thoracic aperture is an anatomical structure in the lower part of the neck, which is divided into three areas between the clavicle and the first rib, through which several important neurovascular structures pass – these are the brachial plexus, a. subclavia and v. subclavia. Compression of these structures causes symptoms in the corresponding upper limb, including pain, skin discoloration, paresthesia, muscle weakness, muscle atrophy [1, 2]. The classification of TOS is based on pathophysiological symptoms and is mainly divided into neurogenic (nTOS), venous (vTOS) and arterial (aTOS) [3]. Depending on the etiology, TOS can be classified as congenital, traumatic or functionally acquired [4]. Among the most common causes of the congenital type is the presence of a cervical rib. The most common traumatic etiology is falls or whiplash-type trauma. Functionally acquired thoracic outlet syndrome may be associated with repetitive motions associated with sports or occupational exposure. About 90% of all cases are nTOS, which occur in young and active individuals participating in sports activities and weight lifting. TOS usually presents between the ages of 20-50 years and is more common in women [5].

Due to the wide range of etiological reasons for the occurrence of TOS, there are different and multi-disciplinary approaches to its therapy. Among them are surgical treatment, change in lifestyle, rehabilitation, physical therapy, anticoagulant therapy, taking painkillers [6]. Neurogenic TOS results from compression of nerve roots by the brachial plexus at C5-Th1 levels and accounts for about 90% of all TOS [7]. Neurogenic TOS is most common in young, active individuals who participate in sports activities characterized by repetitive movements and overhead lifting [8]. Sanders et al. describes distribution of symptoms in nTOS – paresthesia of upper extremity (98%), pain in neck (88%), pain in trapezius muscle (92%), pain in shoulder and/or arm (88%), paresthesia in all fingers (58%), paresthesia in the 4th and 5th finger (26%) [9]. In 10-15% of cases, the venous form of TOS (also known as Paget-Von Schroetter syndrome) occurs, in which, due to the presence of mechanical compression in the costoclavicular space or repetitive trauma of the v.subclavia, the normal blood flow is disturbed. Clinically, this manifests as upper extremity edema, pain, and cyanosis resembling Raynaud's syndrome. About 7% of cases of Raynaud's syndrome are unilateral, so these patients should be investigated with caution [10, 11, 12]. The rarest form is arterial TOS, in which the clinic resembles the venous form, but there is a greater risk of thrombosis and distal embolization [13].

Diagnosis of TOS should initially focus primarily on physical examination and include the shoulder, upper extremity, and cervical spine. It is examined for traces of muscle atrophy, muscle weakness, change in skin color, skin temperature, disorders in

hair growth in the given area. The venous form of TOS may present with large differences in arterial pressure between the two arms (> 20 mm Hg), the shoulder and chest may appear edematous, while the upper limb is pale or cyanotic [14].

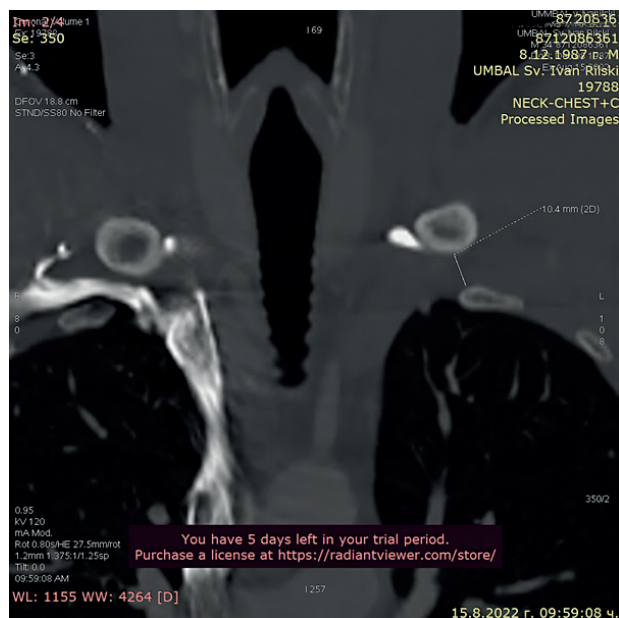


Fig. 1



Fig. 2

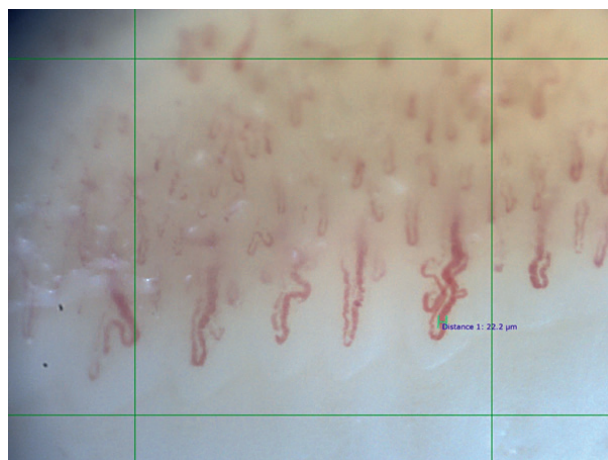
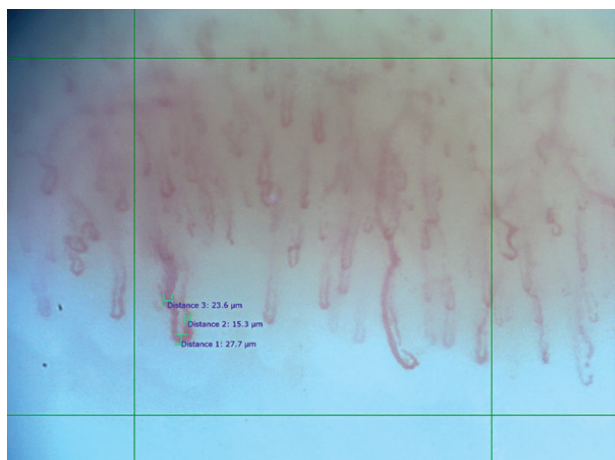


Fig. 3 and 4. Capillaroscopy of the fingers of both hands

CLINICAL CASE

We present a clinical case of a 34-year-old man who was admitted to the Rheumatology Clinic, UM-HAT "St. Ivan Rilski" in July 2022. The patient complained of numbness in the fingers, weakness of the upper limbs when the arms were raised, diminution of both hands in the supine position and periungual bruising (Fig. 5 and Fig. 6).

In outpatient conditions, a magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracic department was performed, which revealed degenerative spondylosis changes and MR data for disc protrusions at levels C3-C4, C4-C5, C5-C6 and C6-C7, as at the level C4-C5 secondary neuroforaminal stenosis from a disc-osteophyte complex has been described. From the performed electroneuromyography (ENMG), evidence of a root lesion of C6, C7,



Fig. 5 and 6. Periungual bruising of the fingers of the hands



Th1 on the left was established. In 2021, the patient underwent phlebography of the upper limbs bilaterally in the neutral position and in abduction. On the right, passable deep and superficial veins are visualized, without current stasis in the neutral position. During abduction and ipsilateral rotation of the head, significant compression of the v. subclavia dextra in the proximal third in the area of its passage through the bone-clavicular gorge with stasis of the venous outflow and retention of the contrast in the v. subclavia for more than 20 seconds was observed. On the left, a callus is observed with a deviation of the left clavicle in the distal third, confirming the anamnestic data of a fracture of the latter in the past. The left subclavian vein is passable with compensatory dilated collateral veins, performing more than 50% of the drainage of the left upper extremity. Intraluminal changes in the left subclavian vein, resembling connective tissue encrustations, with delayed venous drainage of the limb through the latter in a neutral position were found. With abduction and rotation of the head – a similar finding with more pronounced stasis of venous blood flow was found.

Out-patient CT-angiography revealed compression of the right common iliac artery on the left common iliac vein, which is dilated, corresponding to the highest degree with May-Turner syndrome – without leg complaints.

In the rheumatology clinic, a CT examination of the superior thoracic aperture native and with contrast material i.v. was performed – no CT data for cervical ribs.

The costoclavicular space on the right has a minimum coronary size of 8.8 mm, and on the left – 10.4 mm. Subclavian artery and subclavian vein are

bilaterally filled normally with contrast material. The right subclavian vein appears slightly compressed at the level of the costoclavicular space. The norm of the costoclavicular space relative to the subclavian vein and the brachial plexus is 1.23 cm (± 0.40) and 1.24 cm (± 0.47) [15].

Capillaroscopy that visualized peripheral vasospasm and nonspecific changes was performed.

Laboratory and immunological results showed as follows: blood count and biochemistry – normal; ESR and CRP – normal; ANA-pack – normal; “Antiphospholipid syndrome” pack – normal.

DISCUSSION

Publications in the scientific literature over the past 20 years summarize only some of the difficulties in the management of TOS. Some authors such as Vos et al., as well as Povlsen et al., emphasize the challenges in patients with TOS, due to the lack of recognized diagnostic criteria [16, 17]. Clinicians should use a combination of accurate history taking, clinical examination, and the use of other diagnostic imaging modalities. Each subtype of TOS, venous, arterial, and neurogenic, presents with different clinical symptoms.

The difficulty of diagnosis is also compounded by the uncertain role of imaging in TOS. Some authors emphasize the importance of venography in venous TOS, which is standard practice for demonstrating subclavian vein compression. Other imaging studies (computed tomography, conventional radiography) are useful only to identify anatomic abnormalities that could be a source of compression, or to identify arterial complications such as embolization or aneurysms using angiography. The

correct diagnostic algorithm is the basis of making the correct diagnosis. Neither the symptoms, nor the clinical examination, nor the imaging tests are sufficient by themselves to identify the disease, but in combination they complete the correct diagnostic algorithm [17].

In the clinical case described by us, the patient presented with complaints of bruising of the hands (periungual and ungual) during cold exposure, as well as a change in the body temperature of the extremities. The first impression of the patient's clinical complaints could be associated with Raynaud's phenomenon. The performance of more detailed imaging studies, as well as the results of the performed physical examination, specify the morphological changes and give a detailed idea of the likely combined genesis. In our patient, the most likely etiological factor is active sports and weight lifting. Neurogenic TOS is most common in young, active individuals who participate in sports activities characterized by repetitive movements and overhead lifting [8]. In the presented clinical case, it is possible to miss the main diagnosis, masked behind the typical clinical complaints characteristic of Raynaud's phenomenon. The capillaroscopy finding of peripheral vasospasm and present non-specific changes is probably both a consequence of the altered microcirculation of the upper extremities (evidence of TOS) and a manifestation as a result of cold exposure (worsening of complaints in the winter season). It is important in these cases to make a broad differential diagnosis and to look for a reason for the complaints.

In our patient, outpatient CT-angiography revealed compression of the right common iliac artery on the left common iliac vein, which is dilated, corresponding to the highest degree with May–Turner syndrome – without leg complaints. May–Turner syndrome (MTS) is a venous compression syndrome in which the left common iliac vein (LCIV) is compressed between the lower lumbar spine and the right common iliac artery (RCIA). While most of the cases are asymptomatic, it can cause severe morbidity in symptomatic individuals, most commonly deep vein thrombosis and post thrombotic sequelae [18].

Surgical treatment of upper thoracic aperture syndrome usually involves decompression by resection of the 1st rib or congenital cervical rib, if present. Vascular TOS may require reconstructive vascular surgery as an adjunct.

Literature data show that rib resection is the better therapeutic option than other operations such as supraclavicular brachial plexus neuroplasty [17, 19].

Non-surgical treatment of TOS includes non-invasive interventions such as injection of botulinum toxin into the anterior and middle scalene muscles. However, the results reported so far are contradictory. A randomized control trial comparing botulinum toxin injection with placebo (saline) injections found no significant difference in pain or disability ratings at 6-month follow-up. [20] Conventional treatment with anticoagulants, antiplatelets, and vasodilators is used in patients diagnosed with TOS.

In the clinical case described by us, the patient reported a good therapeutic result from the therapy with pentoxifylline and clopidogrel.

Библиография / References

1. Aljabri B, Al-Omran M. Surgical management of vascular thoracic outlet syndrome: a teaching hospital experience. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(1):74-79.
2. Roquelaure Y, Descatha A. Thoracic outlet syndrome: definition, aetiological factors, diagnosis, management and occupational impact. *J Occup Rehabil.* 2011;21(3):366-373.
3. Freischlag J, Orion K. Understanding thoracic outlet syndrome. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:1-6.
4. Citisli V. Assessment of diagnosis and treatment of thoracic outlet syndrome, an important reason of pain in upper extremity, based on literature. *J Pain Relief.* 2015;04(02):1-7.
5. Maru S, Dosluoglu H, Dryjski M et al. Thoracic outlet syndrome in children and young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):560-564.
6. Brooke BS, Freischlag JA. Contemporary management of thoracic outlet syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(6):535-540.
7. Rutherford RB. *Vascular Surgery.* 6th ed. Saunders; 2005.
8. Hooper TL, Denton J, McGalliard MK et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 1: anatomy, and clinical examination/diagnosis. *J Man Manip Ther.* 2010;18(2):74-83.
9. Demondion X, Herbinet P, Van Sint Jan S et al. Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *RadioGraphics.* 2006;26(6):1735-1750.
10. Thompson RW. Comprehensive management of subclavian vein effort thrombosis. *Semin Intervent Radiol.* 2012;29(1):44-51.
11. Cooke RA. Thoracic outlet syndrome—aspects of diagnosis in the differential diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *Occup Med (Lond).* 2003;53(5):331-6.
12. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Orenti A, et al. Uniphasic blanching of the fingers, abnormal capillaroscopy in nonsymptomatic digits, and autoantibodies: expanding options to increase the level of suspicion of connective tissue diseases beyond

- the classification of Raynaud's phenomenon. J Immunol Res. 2015;2015:371960.
13. Duwayri YM, Emery VB, Driskill MR, et al. Positional compression of the axillary artery causing upper extremity thrombosis and embolism in the elite overhead throwing athlete. J Vasc Surg. 2011;53(5):1329-1340.
14. Kuhn JE, Lebus GF, Bible JE. Thoracic outlet syndrome. J Am Acad Orthop Surg. 2015;23(4):222-232.
15. Duarte FH, Zerati AE, Gornati VC et al. Normal Costoclavicular Distance as a Standard in the Radiological Evaluation of Thoracic Outlet Syndrome in the Costoclavicular Space. Ann Vasc Surg. 2021 Apr;72:138-146.
16. Vos CG, Ünlü Ç, Voûte MT, et al. Thoracic outlet syndrome: first rib resection. Shanghai Chest 2017;1:3.
17. Povlsen S, Povlsen B. GThoracic outlet syndrome: a hard problem in diagnosis and management. Shanghai Chest 2017;1:59.
18. Poyyamoli S, Mehta P, Cherian M et al. May-Thurner syndrome. Cardiovasc Diagn Ther. 2021 Oct;11(5):1104-1111. doi: 10.21037/cdt.2020.03.07. PMID: 34815961; PMCID: PMC8569277.
19. Sheth RN, Campbell JN. Surgical treatment of thoracic outlet syndrome: a randomized trial comparing two operations. J Neurosurg Spine 2005;3:355-63.
20. Finlayson HC, O'Connor RJ, Brasher PM, et al. Botulinum toxin injection for management of thoracic outlet syndrome: a double-blind, randomized, controlled trial. Pain 2011;152:2023-8.

Постъпил за печат: 22.12.2022 г.

Submitted: 22.12.2022

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Ж. Димова, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
Медицински университет – София

✉ *Correspondence address:*

Zh. Dimova, MD
Clinic of Rheumatology,
University Hospital Sv. Ivan Rilski
Medical University – Sofia

РАННА ДИАГНОСТИКА ПРИ АРТЕРИИТ НА ТАКАЯСУ

С. Емин, В. Бояджиева, Ж. Димова, Р. Стоилов, Н. Стоилов

Клиника по ревматология – УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София

Резюме. Системните васкулити са група хетерогенни заболявания, които се характеризират с възпаление на съдовата стена. Те могат да бъдат първични или да възникнат в контекста на друго заболяване. Засягат се кръвоносни съдове с различен размер – малки, средни и големи. Артериитът на Такаясу е васкулит на големите кръвоносни съдове, като най-често се обхващат аортата и нейните разклонения, подключичните, илиачните, феморалните артерии и други. В представения клиничен случай се касае за жена с неспецифични симптоми – субфебрилитет, изпотяване, отслабване на телло, лесна уморяемост. След изключване на инфекциозна генеза на оплакванията, вследствие проведена позитрон-емисионна томография, се постави диагноза артериит на Такаясу в ранна фаза на болестта. Започна се кортикостероидна и имunosупресивна терапия. При провеждане на контролен ПЕТ 20 месеца след начало на терапията се наблюдава значителна регресия до липса на находката от образното изследване.

Ключови думи: аортоартериит, васкулит, Такаясу, ранна диагностика

ВЪВЕДЕНИЕ

Системните васкулити са група хетерогенни заболявания, които се характеризират с възпаление на съдовата стена [1]. Те са сравнително редки, като честотата им в световен мащаб се изчислява на около 20-40 случая на 1 милион души [2]. Съществуват различни класификации на васкулитите. Според големината на засегнатите съдове те се разделят основно на три групи – васкулит на големите, средните и малките съдове [3]. Артериитът на Такаясу е системен васкулит с неизвестна етиология, който засяга основно големите и средните съдове. Среща се и в педиатричната популация, и при възрастни [4, 5]. Симптомите са разнообразни и заболяването може да започне с неспецифични прояви като чувство на умора, мигалгии, артралгии, фебрилитет [6]. Характерни са кардиоваскуларните прояви като клаудикация на горни или долни крайници, както и разлика в систолното артериално налягане на двете ръце или двата крака, шум в някои от засегнатите артерии и други [4-8]. Възможно е да има и кожни и/или неврологични прояви [9, 10].

Диагнозата се поставя въз основа на клиничните симптоми и артериографската находка. Най-често използвани в рутинната клинична практика са класификационните критерии на Американската колегия по ревматология (ACR) от 1990 година (табл. 1) [11]. През ноември 2022 г. бяха публикувани новите валидирани класифика-

ционни критерии на Американската колегия по ревматология/Европейската лига по ревматология (EULAR) за артериит на Такаясу (табл. 2). Те са с висока чувствителност (93,8%) и специфичност (99,2%). Състоят се от 10 клинични признака, всеки от които носи различен брой точки (от +1 до +3), като за класифициране на болестта се изискват ≥ 5 точки. Има два задължителни критерия – възраст до 60 години и данни за васкулит от образно изследване. За разлика от използваните досега критерии от 1990 г. новите критерии са ориентирани към съвременната клинична практика, с голяма тежест на съвременните образни изследвания. Друга голяма разлика е, че изследването е проведено върху по-голяма популация от пациенти, които са от различни държави и континенти [11, 12].

Лечението на болестта обикновено започва с интравенозно приложение на кортикостероиди и имunosупресори. При неповлияване или персистираща симптоматика вследствие на конвенционалната терапия средство на избор е хирургична реваскуларизация на засегнатите съдове [13].

Клиничен случай

Касае се за жена от бялата раса, на 62 години, която постъпва в УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по ревматология, през месец юли 2020 г. с оплаквания от субфебрилитет, лесна уморя-

емост, редукция на тегло с 6 кг за един месец, изпотяване. Първите оплаквания на пациентката започват от март 2020 г. Поради клинични и рентгенографски данни за пневмония при болната е проведено лечение с Аугментин 2 x 1 табл. дн. за 7 дни, след което заменен с Авелокс 1 табл. дн. за 7 дни. Въпреки терапията (и липсата на възпалителни промени от контролна рентгенография) при болната се наблюдава персистиране на симптоматиката. Поради съмнение за инфекциозен процес са проведени консултации с акушер-гинеколог и гастроентеролог, от които не се уста-

новяват значими патологични находки, с изключение на хроничен гастрит. Микробиологичните изследвания на гърлен и носен секрет, както и хемо- и урокултури остават негативни във времето (изследвани са многократно), поради което е изключен инфекциозен процес. Проведени са повече от 20 теста за Ковид-19 инфекция по метода полимеразна верижна реакци (PCR), които са с негативен резултат.

Придружаващи заболявания са: артериална хипертония, хроничен гастрит, захарен диабет тип II. Отрича алергии и фамилна анамнеза.

Лабораторни изследвания:

Изследване	Резултат	Мерна единица	Реф. граници
Клинична химия (Biochemistry)			
Изследване			
ALAT	7.50	U/l	0-41,00
Alb (Албумин)	38.7		
ALP (Алкална фосфатаза)	122.00	U/l	0-140,00
ASAT	15.80	U/l	0-40,00
Chol (Общ холестерол)	5.07	mmol/l	0-5,20
CPK (Креатин киназа)	100		
Crea (Креатинин)	74.00	μmol/l	0-104.00
CRP (С-реактивен протеин)	90.80		
Fe (Серумно желязо)	4.10	μmol/l	6.60-36.00
GGT	24.00	U/l	0-60.00
Gluc (Глюкоза)	5.38	mmol/l	3.50-6.70
LDH (Лактатдехидрогеназа)	296		
TG (Триглицериди)	1.32	mmol/l	0-2.00
TP (Общ белтък)	80.60	g/l	64.00-83.00
UA(S) (Пикочна киселина)	360.00	μmol/l	142.00-420.00
Urea (Урея)	2.90		
Fe + ТЖСК			
Fe (Серумно желязо)	4.10	μmol/l	6.60-36.00
ТЖСК	39.20	μmol/l	42.00-78.00
UIBC	35.1		
Хематология (Hematology)			
ПКК EDTA-20			
WBC	9.09	x10 ⁹ /L	3.50-10.50
RBC	4.83	x10 ¹² /L	3.70-5.90
HGB	113	g/l	120.00-180.00
HTC	0.385	l/l	0.36-0.53
MCV	79.8	fl	80.00-96.00
MCH	23.5	Pg	27.00-33.00
MCHC	294	g/l	300.00-360.00
PLT	492	x10 ⁹ /L	130.00-360.00

Изследване	Резултат	Мерна единица	Реф. граници
LYM%	30.4	%	20.00-48.00
MONO%	6.7	%	1.00-11.00
EO%	2.4	%	0-6.50
BASO%	0.5	%	0-2.00
NEUT%	58.8	%	40.00-70.00
LYM#	2.76	$\times 10^9/L$	1.00-4.00
MONO#	0.60	$\times 10^9/L$	0-0.80
EO#	0.22	$\times 10^9/L$	0-0.50
BASO#	0.04	$\times 10^9/L$	0-0.14
NEUT#	5.34	$\times 10^9/L$	2.00-7.00
RDW	12.50		
MPV	8.9	fL	6.10-12.50
CYE Sedimentation Rate			
CYE Sedimentation Rate	100	mm/h	0-30.00

Имунология

Изследване	Резултат	Мерна единица	Реф. граници
АЛЕГРИЯ – автоматичен анализатор			
Изследване			
Анти-PR3	1.80	U/ml	< 5
Анти-ds DNA screen	8.90	U/ml	< 25
Анти-MPO	1.30	U/ml	< 5
ИИФ антитела			
Антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA)	pANCA 1:20	титър	1:20

Образни изследвания:

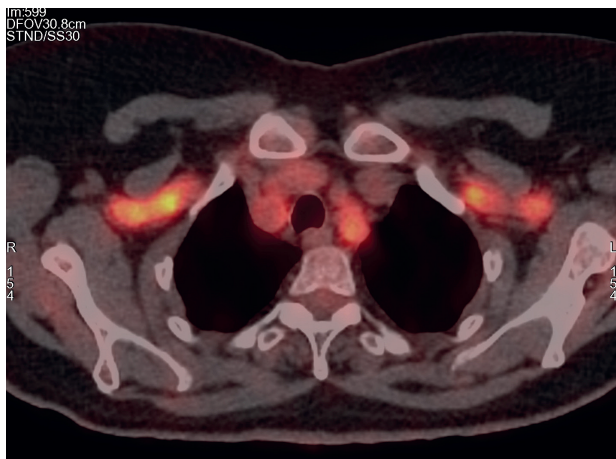
Компютърна томография (КТ) на гръден кош и абдомен с контрастно вещество (07.2020 г.): Нормален КТ образ на гръден кош и абдомен (фиг. 1).

Позитрон-емисионна томография (ПЕТ) (07.2020 г.): Аортоартериит на големите съдове със засягане на всички сегменти на торакалната аорта, част от абдоминалната аорта, подключичните артерии, двустранно, и феморалните артерии, двустранно. Интактни каротидни съдове и техните клонове (фиг. 2).

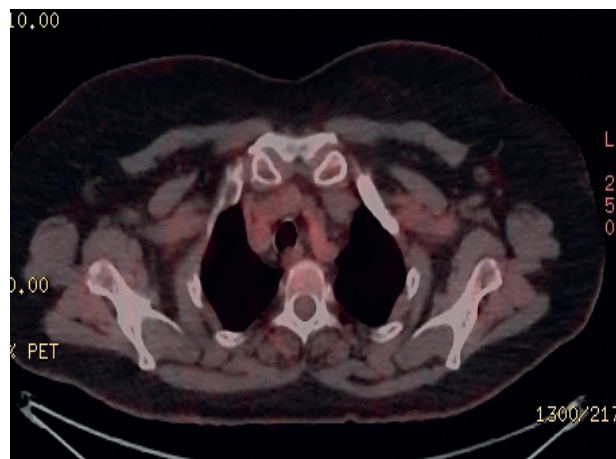
ПЕТ (03.2022 г.): Липсват ПЕТ данни за активност на ревматичното заболяване. Спрямо предходното изследване от 07.2020 г. се отчита нормализиране на метаболитната активност по хода на описаните големи съдове. На нативното изследване – без подлежащи морфологични промени в съдовите стени (фиг. 3).



Фиг. 1. Нормален образ на съдовете от КТ с контраст



Фиг. 2. ПЕТ данни за аортоартериит на торакална аорта и подключични артерии, двустранно



Фиг. 3. ПЕТ – след проведено лечение не се визуализират белези на активност

ЛЕЧЕНИЕ

При пациентката е започната терапия с Метилпреднизолон 60 мг дн. за 1 месец, след което е редуцирана по схема, и Азатиоприн 100 мг дн., на фона които се отчете подобрене на клиничните симптоми. При опит за редуциране дозата на кортикостероида под 10 мг/дн. на 9-ия месец от лечението се наблюдава рецидив на оплакванията – миалгии, мускулна слабост, астено-адинамичен синдром и повишени острофазови показатели. Пациентката е хоспитализирана в Клиниката по ревматология за стадиране на заболяването и поради установената висока болестна активност се проведе еднократна инфузия на Метилпреднизолон 1000 мг интравенозно и се повиши дозата Азатиоприн на 150 мг дн. Болната е продължила амбулаторно лечение с Дехидрокортизон 5 мг – 4 табл. дневно за период от 1 месец, след което дозата

постепенно е редуцирана до 2 табл. сутрин в комбинация с Азариоприн 150 мг дневно. Три месеца по-късно, или 1 година след иницирането на лечението, при пациентката е проведен контролен ПЕТ. Установи се нормализиране на метаболитната активност по хода на засегнатите съдове и липса на подлежащи морфологични промени в стените им от нативното изследване.

ОБСЪЖДАНЕ

Клиничната картина на артериит на Такаясу може да бъде разнообразна. В повечето случаи първите прояви на болестта са неспецифични. Наблюдават се артралгии, миалгии, обща отпадналост и неразположение, субфебрилитет и фебрилитет. При клинично значимо засягане на съдовата стена на аортата и нейните разклонения се проявяват и съответните за засегнатия

Таблица 1. Класификационни критерии на ACR (1990 г.) за артериит на Такаясу. Поне 3 от 6 критерия трябва да бъдат изпълнени за поставяне на диагнозата [Arend WP, 1990]

Критерии:

1. Начало на болестта ≤ 40 години
2. Клаудикацио на крайниците
3. Намален брахиален артериален пулс
4. Разлика в артериалното налягане > 10 mm Hg
5. Шум на артерия субклавия или на аортата
6. Артериографски аномалии

Таблица 2. Класификационни критерии на ACR/EULAR от 2022 г. (Grayson PC, 2022 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis)

2022 АМЕРИКАНСКИ КОЛЕЖ ПО РЕВМАТОЛОГИЯ/ ЕВРОПЕЙСКА ЛИГА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ
КРИТЕРИИ ЗА КЛАСИФИКАЦИЯ НА АРТЕРИИТА НА ТАКАЯСУ

СЪОБРАЖЕНИЯ ПРИ ПРИЛАГАНЕТО НА ТЕЗИ КРИТЕРИИ

- Тези класификационни критерии трябва да се прилагат, за да се класифицира пациентът като пациент с артериит на Такаясу, когато е поставена диагноза васкулит на средни или големи съдове
 - Алтернативни диагнози, имитиращи васкулит, трябва да бъдат изключени преди прилагането на критериите
- АБСОЛЮТНИ ИЗИСКВАНИЯ

Възраст 60 години към момента на поставяне на диагнозата	
Доказателство за васкулит при образна диагностика ¹	
ДОПЪЛНИТЕЛНИ КЛИНИЧНИ КРИТЕРИИ	
Женски пол	+1
Ангина или исхемична сърдечна болка	+2
Клаудикация на ръцете или краката	+2
Съдов шум ²	+2
Намален пулс в горните крайници ³	+2
Аномалия на каротидната артерия ⁴	+2
Разлика в систолното кръвно налягане в ръцете ≥ 20 mm Hg	+1
ДОПЪЛНИТЕЛНИ КРИТЕРИИ ОТ ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	
Брой засегнати артериални области (изберете една) ⁵	
Една артериална област	+1
Две артериални области	+2
Три или повече артериални области	+3
Симетрично засягане на двойни артерии ⁶	+1
Засягане на коремната аорта с бъбречно или мезентериално засягане ⁷	+3

Сумирайте точките за 10 от критериите, ако има такива. Необходим е резултат от ≥ 5 точки за класифицирането на АРТЕРИИТ НА ТАКАЯСУ.

1. Доказателства за васкулит в аортата или нейните клонове трябва да бъдат потвърдени чрез съдово изобразяване (напр. компютърна томография/ катетърна /магнитно-резонансна-ангиография, ултразвук, позитрон-емисийна томография).
2. Шум, открит чрез аускултация на голяма артерия, включително аорта, каротидна, субклавна, аксиларни, брахиални, бъбречни или илеофеморални артерии.
3. Намалване или липса на пулс чрез физикален преглед на аксиларни, брахиални, или радиални артерии.
4. Намалване или липса на пулс на каротидната артерия или болезненост на каротидната артерия.

5. Брой артериални области с увреждане на лумена (напр. стеноза, оклузия или аневризма), открити чрез ангиография или ултрасонография от следните девет територии: гръдна аорта, коремна аорта, мезентериална, лява или дясна каротидна, лява или дясна субклавиална, лява или дясна бъбречна артерия.
6. Двустранно увреждане на лумена (стеноза, оклузия или аневризма), открито чрез ангиография или ултрасонография в някоя от следните двойки съдови области: каротидна, субклавиална или бъбречни артерии.
7. Увреждане на лумена (стеноза, оклузия, аневризма), открито чрез ангиография или ултрасонография, включващо коремната аорта и бъбречните или мезентериалните артерии.

регион оплаквания като липсващ или намален пулс, разлика в систолното артериално налягане в двете ръце, новопоявила се артериална хипертония при ангажиране на ретиналните артерии, неврологични прояви при засягане на каротидните артерии като главоболие и транзиторни исхемични атаки и други симптоми [6-10]. Най-широко приложение при диагностициране на болестта намират класификационните критерии на ACR от 1990 година, като е необходимо да са изпълнени 3 от 6 критерия [11].

При дебютиране на болестта обикновено критериите не се покриват и в клиничната картина

може да доминират единствено неспецифичните симптоми, какъвто е и случаят при описания от нас пациент. Образните изследвания на съдовете са от решаващо значение за поставянето на диагноза артериит на Такаясу, особено в ранната фаза на болестта. Използват се най-често КТ и магнитнорезонансна томография-ангиография, с помощта на които могат да се визуализират лезии по изследваните съдове като стенози, обтуриации и аневризми [14]. Ехографията също е метод на избор за каротидни и подключични артерии, но е лимитирана до изследване на повърхностни съдове и невъзможност за изследване на аортата и

нейните проксимални клонове [15]. Провеждане на ПЕТ с радиомаркирана дезоксиглюкоза се използва както при диагностициране на болестта, така и при скрининг. Тази методика позволява визуализиране на възпалителния процес в съдовете чрез каптацията на радиомаркирана глюкоза от страна на инфламаторните клетки в съдовата стена, още преди да са налице морфологични промени, които се проявяват в напредналата фаза на болестта [16, 17, 18]. В гайдлайните на EULAR от 2018 г. препоръките при съмнение за васкулит на големите съдове са в насока провеждане на ултрасонография и МРТ като средство на първи избор, а ПЕТ и компютърна томография – като алтернативен вариант за ранна диагностика [19]. В нашия клиничен случай се проведе ПЕТ в насока изключване на малигнено заболяване и скрининг за васкулит на големите съдове и се постави диаг-

ноза артериит на Такаясу. Позитрон-емисионната томография поради високата чувствителност на методиката и механизма на изобразяване на съдовете е средство на избор и за проследяване на болестната активност, и възможност за оценка на терапевтичния ефект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поради съмнение за васкулит на големите съдове в диференциалнодиагностичен план при пациентката се проведе високоспециализирано образно изследване – ПЕТ-КТ, благодарение на което се постави диагнозата артериит на Такаясу в ранната фаза на болестта. Образните изследвания играят ключова роля в диагностичния процес, особено когато клиничната картина не се презентира с типичните симптоми.

EARLY DIAGNOSIS OF TAKAYASU ARTERITIS

S. Emin, V. Boyadzhieva, Zh. Dimova, R. Stoilov, N. Stoilov

Clinic of Rheumatology, University Hospital "Sv. Ivan Rilski" – Sofia

Abstract. Systemic vasculitis is a group of heterogeneous diseases characterized by inflammation of the vascular wall. They can be primary or arise in the context of another disease. Blood vessels of different sizes are affected, being mainly divided into small, medium and large vessels. Takayasu arteritis is a vasculitis of the large blood vessels, most often affecting the aorta and its branches, subclavian arteries, iliac, femoral arteries and others. The presented clinical case concerns a woman with non-specific symptoms – low fever, sweating, weight loss, fatigue. After excluding an infectious genesis of the complaints, a diagnosis of Takayasu arteritis was made in the early phase of the disease as a result of positron emission tomography. Corticosteroid and immunosuppressive therapy was started. After performance of follow-up PET scan 20 months after the start of the therapy, a significant regression to the absence of the findings from the imaging study was observed.

Key words: aortoarteritis, vasculitis, Takayasu, early diagnosis, PET-CT

INTRODUCTION

Systemic vasculitides represent a group of heterogeneous diseases characterized by inflammation of the vascular wall [1]. They are relatively rare, with a worldwide incidence estimated at about 20-40 cases per 1 million people [2]. There are different classifications of vasculitis. According to the size of the affected vessels, they are mainly divided into three groups – vasculitis of the large, medium and small vessels [3]. Takayasu arteritis is a systemic vasculitis of an unknown etiology that mainly affects large and medium vessels.

It occurs in the pediatric population and adults [4, 5]. The symptoms are diverse and the disease can begin with non-specific manifestations such as fatigue, myalgia, arthralgia, fever [6].

Cardiovascular manifestations such as claudication of upper or lower limbs, as well as a difference in systolic arterial pressure of both arms or both legs, noise in some of the affected arteries and others are typical [4-8]. Cutaneous and/or neurological manifestations may also be present [9, 10].

Diagnosis is based on clinical symptoms and arteriographic findings. The most commonly used in routine clinical practice are the classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) from 1990 (Table 1) [11]. In November 2022 the new validated classification criteria of the American College of Rheumatology/European League of Rheumatology (EULAR) for Takayasu arteritis were published (Table 2). They have high sensitivity (93.8%) and specificity (99.2%). They consist of 10 clinical

signs, each of which carries a different number of points (+1 to +3), and ≥ 5 points are required to classify the disease. There are two mandatory criteria – age up to 60 years and evidence of vasculitis on imaging study. Unlike the previously used criteria from 1990, the new criteria are oriented to modern clinical practice, with a great weight in the direction of modern imaging studies. Another big difference is that the study was conducted on a larger population of patients, who are from different countries and continents [11, 12].

Treatment of the disease usually begins with intravenous corticosteroids and immunosuppressants. If there is no improvement and the symptoms persist as a result of conventional therapy, surgical revascularization of the affected vessels is the means of choice [13].

CASE REPORT

A 62-year-old white female patient was admitted to UMHAT „Sv. Ivan Rilski“ in the Rheumatology Clinic in July 2020 due to complaints of fever 37.5-38.2°C, fatigue, weight reduction by 6 kg and sweating for the past 4 months. Due to clinical and radiographic evidence of pneumonia, the patient was treated with Augmentin 2 x 1 tablet/day for 7 days, and then replaced with Avelox 1 tablet/day for 7 days. Despite the therapy (and the absence of inflammatory changes from follow-up radiography), the patient's symptoms persisted. Consultations with a gynecologist and a gastroenterologist were conducted, from which

no significant pathological findings were established, except chronic gastritis. Microbiological tests of throat and nasal samples, as well as blood and urine cultures remained negative over time (they were tested repeatedly), therefore an infectious process was excluded. More than 20

PCR tests for Covid-19 infection have been performed, with negative results.

The patient did not reported any family history, as well as allergies.

Concomitant diseases: arterial hypertension, chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus.

Laboratory tests

Test Name	Result	Unit	Reference Range
Biochemistry			
ALAT	7.50	U/l	0-41.00
Alb	38.7		
ALP	122.00	U/l	0-140.00
ASAT	15.80	U/l	0-40.00
Cholesterol	5.07	mmol/l	0-5.20
CPK	100		
Crea	74.00	μmol/l	0-104.00
CRP	90.80		
Iron	4.10	μmol/l	6.60-36.00
GGT	24.00	U/l	0-60.00
Gluc	5.38	mmol/l	3.50-6.70
LDH	296		
TG	1.32	mmol/l	0-2.00
TP	80.60	g/l	64.00-83.00
UA(S)	360.00	μmol/l	142.00-420.00
Urea	2.90		
Iron+TIBC			
Iron(S)	4.10	μmol/l	6.60-36.00
TIBC	39.20	μmol/l	42.00-78.00
UIBC	35.1		
Hematology			
CBC EDTA - 20			
WBC	9.09	x10 ⁹ /L	3.50-10.50
RBC	4.83	x10 ¹² /L	3.70-5.90
HGB	113	g/l	120.00-180.00
HTC	0.385	l/l	0.36-0.53
MCV	79.8	fl	80.00-96.00
MCH	23.5	Pg	27.00-33.00
MCHC	294	g/l	300.00-360.00
PLT	492	x10 ⁹ /L	130.00-360.00
LYM%	30.4	%	20.00-48.00
MONO%	6.7	%	1.00-11.00
EO%	2.4	%	0-6.50
BASO%	0.5	%	0-2.00
NEUT%	58.8	%	40.00-70.00
LYM#	2.76	x10 ⁹ /L	1.00-4.00
MONO#	0.60	x10 ⁹ /L	0-0.80
EO#	0.22	x10 ⁹ /L	0-0.50
BASO#	0.04	x10 ⁹ /L	0-0.14
NEUT#	5.34	x10 ⁹ /L	2.00-7.00
RDW	12.50		
MPV	8.9	fl	6.10-12.50
ESR/ Sedimentation Rate			
ESR/ Sedimentation Rate	100	mm/h	0-30.00

Immunology

Test Name	Result	Unit	Reference Range
Anti-PR3	1.80	U/ml	< 5
Anti-ds DNA screen	8.90	U/ml	< 25
Anti-MPO	1.30	U/ml	< 5
ANCA	pANCA 1:20	titer	1:20

Imaging studies

CT with i.v. contrast of chest and abdomen (July 2020)

Normal CT scan of chest and abdomen (Figure 1)



Fig. 1. No pathology on i.v. contrast CT scan detected

PET/CT (July 2020)

Inflammation of the large vessels with involvement of all segments of the thoracic aorta, part of the abdominal aorta, subclavian arteries and femoral arteries. Intact carotid blood vessels and their branches (Figure 2).

PET/CT (March 2022)

No PET/CT findings of disease activity. There is a significant improvement of the metabolic activity along the described large vessels compared to the previous study from July 2020. Native examination shows no underlying morphological changes in the vessel walls (Figure 3).

TREATMENT

The patient started therapy with Methylprednisolone 60 mg/day for 1 month with dose tapering and Azathioprine 100 mg/day, which brought to an improvement of the clinical symptoms. When trying to reduce the corticosteroid dose below 10 mg/day on the 9th month of the treatment, a recurrence of the complaints was observed – myalgia, muscle weakness, asthenia, adynamia and increased acute phase reactants. The patient was admitted to the

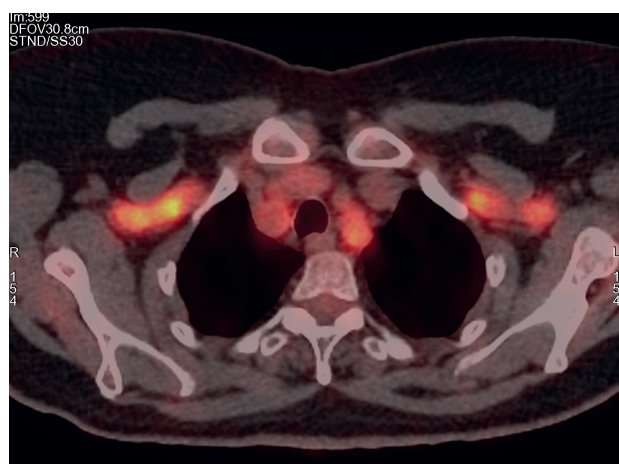


Fig. 2. PET/CT shows inflammation of thoracic aorta and subclavian arteries

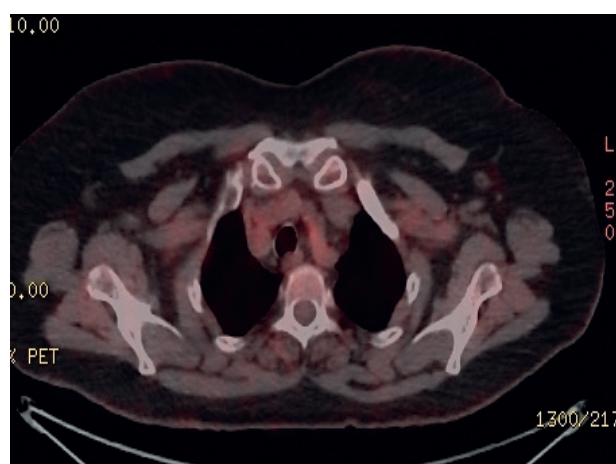


Fig. 3. PET/CT image after treatment does not show metabolic activity of the vessels

Rheumatology Clinic due to high disease activity and a single infusion of Methylprednisolone 1000 mg intravenously was performed. Azathioprine dose was increased to 150 mg/day. The patient continued outpatient treatment with Dehydrocortisone 5 mg – 4 tablets/day for a period of 1 month, after which the dose was gradually reduced to 2 tablets/morn-

ing in combination with Azathioprine 150 mg/day. Three months later or 1 year after initiation of treatment, the patient underwent a follow-up PET/CT scan. Normalization of the metabolic of the affected vessels and absence of underlying morphological changes in their walls from the native examination was established.

Table 1. ACR criteria for classification of Takayasu's arteritis. A diagnosis of Takayasu arteritis requires that 3 of the 6 criteria are met [Arend WP, 1990]

Sr. No.	Criteria
1.	Age at disease onset ≤ 40 years
2.	Claudication of extremities
3.	Decreased brachial artery pulse
4.	Blood pressure difference >10 mmHg
5.	Bruit over subclavian arteries or aorta
6.	Arteriogram abnormality

Table 2. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis [Grayson PC, 2022]

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EULAR

CLASSIFICATION CRITERIA FOR TAKAYASU ARTERITIS

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

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

ABSOLUTE REQUIREMENTS

- Age ≤ 60 years at time of diagnosis
- Evidence of vasculitis on imaging¹

ADDITIONAL CLINICAL CRITERIA

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

ADDITIONAL IMAGING CRITERIA

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

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

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

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

DISCUSSION

The clinical signs and symptoms of Takayasu's arteritis can vary widely. In most cases, the first manifestations of the disease are non-specific. Arthralgia, myalgia, fatigue and malaise, subfebrile and febrile conditions are observed. In case of clinically significant involvement of the vascular wall of the aorta and its branches, complaints are corresponding to the affected region such as absent or reduced pulse, difference in systolic arterial pressure in both arms, new-onset arterial hypertension with involvement of the retinal arteries, neurological manifestations with involvement of the carotid arteries such as headache and transient ischemic attacks and other symptoms [6-10].

The most widely used criteria in the diagnosis of the disease are the classification criteria of the ACR from 1990, as it is necessary to fulfil 3 out of 6 criteria [11]. At the onset of the disease, the criteria are usually not met and the clinical feature may be dominated only by non-specific symptoms, as it is in our case. Imaging studies of the vessels are crucial for the diagnosis of Takayasu arteritis, especially in the early phase of the disease. CT and magnetic resonance tomography-angiography are most often used, with the help of which lesions on the examined vessels such as stenoses, obturation and aneurysms can be visualized [14]. Ultrasound is also the method of choice for carotid and subclavian arteries, but it is limited to the study of superficial vessels and the impossibility of studying the aorta and its proximal branches [15]. Conducting PET with radiolabeled deoxyglucose is used both in the diagnosis of the disease and in screening. This methodology allows visualization of an inflammatory process in the vessels through the uptake of radiolabeled glucose by the inflammatory cells in the vessel wall, even before the presence of morphological changes that occur in the late phase of the disease [16, 17, 18]. In the 2018 EULAR Guidelines, the recommendations for suspicion of vasculitis of the large vessels are in the direction of conducting ultrasonography and MRI as the means of first choice, and PET and Computed tomography as an alternative option for early diagnosis [19]. In our clinical case, PET was performed to exclude malignancy and screen for large vessel vasculitis, and a diagnosis of Takayasu's arteritis was made. Positron emission tomography, due to the high sensitivity of the methodology and the mechanism of vessel

imaging, is the means of choice for monitoring disease activity and the possibility of evaluating the therapeutic effect.

CONCLUSION

Due to suspicion of vasculitis of the large vessels in the differential diagnostic plan, the patient underwent a highly specialized imaging study – PET-CT, thanks to which a diagnosis of Takayasu's arteritis was made in the early phase of the disease. Imaging studies play a key role in the diagnostic process, especially when the clinical picture does not present with typical symptoms.

Библиография / References

- Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 2(Suppl 2):S9. doi: 10.1186/ar2193.
- Jatwani S, Goyal A. Vasculitis. [Updated 2022 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545186/>
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994 Jun 1; 120 (11): 919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatol (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1806-14. doi: 10.1093/rheumatology/keq167.
- Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Med*. 1985;64:89-99.
- Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*. 1977 Jan;93(1):94-103. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80178-6.
- Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation*. 1989 Sep;80(3):429-37. doi: 10.1161/01.cir.80.3.429.
- Li-xin Z, Jun N, Shan G et al. Neurological manifestations of Takayasu arteritis. *Chin Med Sci J*. 2011 Dec;26(4):227-30. doi: 10.1016/s1001-9294(12)60005-4.
- Francès C, Boisnic S, Blétry O et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica*. 1990;181(4):266-72. doi: 10.1159/000247820.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R For the DCVAS Study Group, et al 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheumatic Dis*, 2022;81:1654-1660.

13. Trinidad B, Surmachevska N, Lala V. Takayasu Arteritis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459127/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459127/)
14. Schmidt WA, Nielsen BD. Imaging in large-vessel vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020 Dec;34(6):101589. doi: 10.1016/j.berh.2020.101589.
15. Nielsen BD, Hansen IT, Keller KK et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for detecting large-vessel giant cell arteritis using FDG PET/CT as the reference. Rheumatol (Oxford). 2020 Aug 1;59(8):2062-2073
16. Balink H, Bennink RJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. The role of 18 F-FDG PET/CT in large-vessel vasculitis: appropriateness of current classification criteria? BioMed Res Int 2014;1e13.
17. Writing group, Reviewer group Slart RH, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. Eur J Nucl Med Mol Imag 2018;45:1250e69.
18. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, et al. 18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. Arthritis Rheum 2018;70: 439e49.
19. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheumatic Dis, 2018;77:636-643.

Постъпил за печат: 11.02.2023 г.

Submitted: 11.02.2023

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р С. Емин, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
Медицински университет – София

✉ Correspondence address:

S. Emin, MD, PhD
Clinic of Rheumatology
UMHAT "Sv. I. Rilski
Medical University – Sofia

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С ЕКСТРАОСАЛЕН САРКОМ НА ЮИНГ

Н. Стоилов, С. Емин, Ж. Димова, В. Бояджиева

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София

Резюме. Саркомът на Юинг е вторият най-често срещан костен тумор в детска и юношеска възраст. Честотата му се различава значително сред расите, но е сравнително рядък сред чернокожите деца и китайското население. Пациентите със сарком на Юинг проявяват локални симптоми, характеризирани с образуване на туморна маса, болка, подуване, венозна дилатация и хиперемия. Възможно е да възникнат патологични фрактури поради костни метастази с прогресиращ неврологичен дефицит до парализа. В случаите, когато саркомът на Юинг произхожда от гръдната стена, често се наблюдава плеврална инфилтрация, комбинирана с карциноматозен плеврит. Представяме клиничен случай на пациент на 40 г., диагностициран първоначално с бейкерова киста в лявата задколянна ямка. След проведена консултация с ортопед болният е насочен за хирургично отстраняване на формацията. Извършена е екстирпация, но хистологичният резултат не потвърждава диагнозата и характеризира находката като "кистичен лобуларен капилярен хемангиом". През ноември 2018 г. след рецидив на формацията е извършена реек்சизия. Проведеното впоследствие имунохистохимично изследване установява, че имунофенотипно и морфологично находката корелира в най-висока степен с екстраскелетен сарком на Юинг. Два месеца след ек்சизията е проведен РТ/СТ, от който не се установяват рецидив и вторична дисеминация. Една година по-късно, по повод на артралгии в дясна раменна става при пациента са проведени МРТ и КТ. Резултатът от образните изследвания установява рецидив на тумора в диафизата на десен хумерус с вторична интрапулмонална дисеминация. При болния е започната химиотерапия с добър клиничен отговор.

Ключови думи: сарком на Юинг, терапевтичен подход, хроничен болков синдром

ВЪВЕДЕНИЕ

Фамилията на Юинг саркомите (ФЮС) е група злокачествени тумори на костите и меките тъкани. Към нея се причисляват класическият сарком на Юинг, екстраосалният (екстраскелетен) сарком на Юинг, rPNET и туморът на Аскин [1].

За първи път състоянието е описано през далечната 1921 г., когато американският патолог Джеймс Юинг изследва кюретиран материал от костен тумор на 14-годишно момиче, който се различава както от типичната микроскопска картина на остеосарком, така и от познатите форми на миеломните тумори [2]. ФЮС засягат предимно деца и подрастващи с пикова заболяемост във втората декада около 15-годишна възраст, но макар и по-рядко се наблюдава и при възрастни > 30-годишна възраст [3, 4, 9]. Заболяемостта в популацията варира между 2,3-3 случая на 1 000 000 население с леко превалиране в полза на мъжкия пол 1,2-1,5 : 1 [3, 4, 5]. Отделните нозологичните единици от фамилията на Юинг саркомите споделят някои много сходни хистологични, имунохистохимични и генетични характеристики,

поради което са събрани в една група. От хистологична гледна точка те се представят като малки кръгли сини клетки с оскъдна цитоплазма и закръглени ядра [6]. Чрез хромозомни анализи е доказано, че при около 85% от случаите се касае за генетична аномалия, изразяваща се в реципрочна транслокация между EWSR1 и FLI1 гените t(11;22)(q24;q12), като в крайна сметка се образува EWSR1-FLI1 фузионен ген [7, 8].

Класическият сарком на Юинг е вторият по честота тумор на костите при деца и подрастващи след остеосаркома [3, 4, 9]. Доста по-рядко срещан е екстраскелетният сарком на Юинг, който произхожда от меките тъкани и е с честота между 6-47% от цялата ФЮС [10].

Нашият клиничен случай се отнася за пациент на 40-годишна възраст с екстраскелетен сарком на Юинг в поплитеалната област.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъж на 40 г., който в края на 2017 г. съобщава за подуване и болка в областта на лявата задколянната ямка. Впоследствие бол-

ният се оплаква от ограничение на движенията в лявото коляно и е хоспитализиран в клиника по ортопедия през юли 2018 г. При пациента е установена формация, за която е изказано съмнение за бейкерова киста с размери 7,4/4 см. Извършена е екстирпация, но хистологичният резултат не потвърждава диагнозата и характеризира находката като "кистичен лобуларен капилярен хемангиом". През ноември 2018 г. по повод рецидив на формацията е извършена рексизия. Проведеното впоследствие имунохистохимично изследване установява, че имунофенотипно и морфологично находката корелира в най-висока степен с екстраосалетен сарком на Юинг. Два месеца след ексцизията е проведен РТ/СТ, от който не се установяват рецидив и вторична дисеминация.

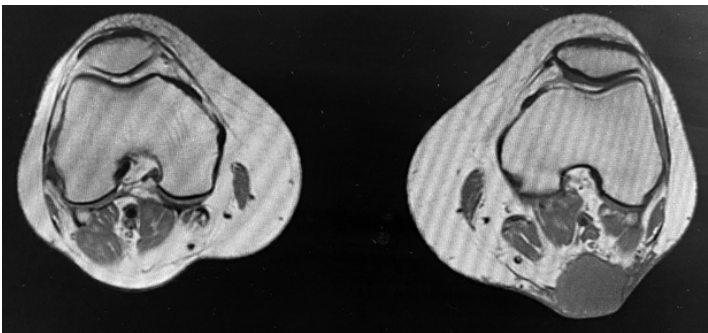
През 2019 г. болният отново се хоспитализира по повод новопоявила се болка в областта на

дясното рамо и мишница по механичен тип. От проведените образни изследвания се наблюдава наличие на МРТ и КТ данни за рецидив на тумора в диафизата на десен хумерус с вторична интрапулмонална дисеминация. Извършена е биопсия от лезията, като хистологичният резултат потвърждава рецидив на Юинг сарком. Пациентът се насочи към клиника по онкология, където се стартира химиотерапия с Еписиндан и Ифосфамид. След два терапевтични курса лечението продължава по схемата VEC/IE.

Изследвания:

ПКК, ДКК, биохимия, коагулационен статус – без отклонения от референтните стойности.

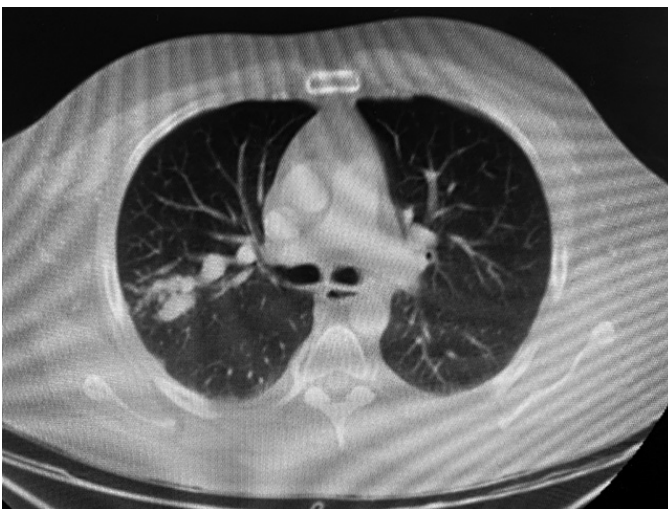
ЯМР на първичната находка преди първата оперативна интервенция: Голяма налобена комплексна мултинодуларна Ту формация в попли-теална ямка вляво, достигаща размери 66/59/64



Фиг. 1. Екстраосален сарком на Юинг в лява задколянна ямка



Фиг. 2. Рентгенография на бели дробове с наличие на интрапулмонална дисеминация на саркома на Юинг



Фиг. 3. КТ данни за интрапулмонална дисеминация на сарком на Юинг

мм, ангажираща подкожната мастна тъкан и оказваща изразена компресия върху мускулите по съседство. Вътреогнищната структура на формацията е комплексна – налице са кистични (предимно периферно разположени) и солидни (с вариращ интензитет) компоненти. Наблюдава се перифокален едем в мастната тъкан по съседство. След апликация на контрастна материя е налице интензивно усилване в областта на солидните компоненти на формацията и периферно на кистичните.

Хистопатологично изследване: кистичен лобуларен капилярен хемангиом.

Хистопатологично изследване (рецидив): мекотъканен тумор на лява задколянна ямка с морфология на дребноклетъчен сарком, с морфология и имунофенотип сходни с екстраскелетен Юинг сарком.

Имунохистохимия: атипичните клетки експресират: CD99 (100%), Vimentin, S-100. Те не експресират: TLE-1, MDM2, HMB45, CK19, MyoD1, CD31, NSE, NF200. FLI1 не е изследван.

Имунохистохимия от биопсичен материал от хумерус (рецидив): костни фрагменти и меки тъкани с инфилтрация от малигнен “small, blue, round cell” тумор, най-вероятно Юинг сарком. Атипичните клетки експресират CD99 и Vimentin. Не се експресират: Actin, Desmin, CD45, EMA.

ОБСЪЖДАНЕ

Екстраосалният сарком на Юинг е агресивна неоплазия на меките тъкани с висок метастатичен потенциал, който може да засегне всяка анатомична област [11, 12, 13]. За разлика от костния остеосарком, екстраскелетната форма на тумора засяга по-възрастни пациенти, които се диагностицират около четвъртата декада [14]. В една индийска онкологична болница и изследователски институт Sudha S. Murthy et al. изследват кохорта от 302-ма пациенти с ФЮС, проследявани за период от около 10 години. Данните от проучването сочат, че при 119 (77.7%) от пациентите туморът се локализира в меките тъкани, като най-често се среща в бедрата, гръдния кош и параспиналния регион. Само при двама пациенти от тази кохортата туморът е локализиран в поплитеалната област, което се оказва относително рядка локализация, както в представения от нас клиничен случай.

Поради неспецифичната клинична картина, която се изразява основно с подуване и локална болка [15], за поставяне на диагнозата са нужни

допълнителни радиологични, хистологични и имунохистохимични изследвания, съответно след вземане на биопсичен материал от формацията.

Радиографските белези на този тумор са също неспецифични [16]. На рентгенография може да се види голяма мекотъканна формация, в някои случаи с калцификати, както и засягане и ерозиране на подлежащата кост. При туморна формация с малки размери е възможно да има нормален рентгенографски образ на изследваната зона [17].

Обичайно КТ образ в повечето случаи установява неспецифична мекотъканна туморна формация с намалена атенюация, близка до тази на мускулите [18].

Ултразвуковата находка визуализира хипоехогенна хетерогенна маса с висок PWD сигнал [19]. Като по-чувствителна образна методика МРТ с контраст може да изобрази псевдокапсула с добре отграничени ръбове. Обикновено в T1 мекотъканната формация е с хетерогенен сигнал интензитет, а в T2 в повечето случаи е повишен [18].

Хистологичната находка при ФЮС се характеризира с малки кръгли сини клетки с оскъдна цитоплазма, съдържаща гликоген и овални ядра с разпръснат хроматин [6, 20].

Клетките на туморите от семейството на Юинг саркомите експресират в 99% CD99 мембранен антиген [21], който обаче се среща и при други неопластични клетки [22]. За най-специфична за тази група неоплазии се смята експресията на FLI1 [23]. В представения от нас клиничен случай имунохистохимичното изследване потвърждава експресията на атипичните клетки на CD99 (100%). Според направената литературна справка е възможна и експресията на други мембранни антигени като например NSE, S-100 протеин и синаптофизин, за което се счита, че зависи от степента на невроектодермална диференциация [20]. Въпреки че не е изследван FLI1, при нашия клиничен случай се установява NSE, което верифицира диагнозата. Лъчетерапията е била стандартното лечение за ФЮС до 1960 г., като лъчетерапията или хирургичното отстраняване на тумора са били единствените методики за лечение дотогава [26]. Саркомът на Юинг понастоящем изисква мултидисциплинарен подход, включващ химиотерапия, хирургия и лъчетерапия. При трудни за ексцизия туморни формации с подходяща граница се прилага предоперативна лъчетерапия (36-55 Gy). По подобен начин се прилага следоперативна лъчетерапия, ако грани-

цата, постигната чрез операция, е недостатъчна за локален контрол. Проведените клинични проучвания показват, че пациентите, при които са установени белодробни метастази и е проведена лъчетерапия, имат по-благоприятна прогноза в сравнение с тези, които не са провели такава [27, 28]. В описания от нас клиничен случай, при установяване на белодробните метастази е проведена химиотерапия, но въпреки това се наблюдават добър клиничен отговор и стабилизиране на състоянието на пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мекотъканните саркоми в поплитеалната област са рядко заболяване с нетипична локализация [24]. В същото време поплитеална киста (бейкерова киста) се среща сравнително често

в ревматологичната практика, която представлява оток на бурсата гастрокнемикус – семи-мембранозус поради различна вътреставна патология на колянната става [25]. Това е била и първоначалната диагноза при нашия пациент, но благодарение на проведените хистопатологични изследвания е поставена рядката диагноза екстраосалетен сарком на Юинг.

Допълнителни образни изследвания значително допринасят за прецизирането на диагнозата поради широката диференциалнодиагностична картина на патологията в тази анатомична област. Животоспасяващо е диференцирането на доброкачествени от злокачествени процеси като златният стандарт при най-малко съмнение за малигненост е провеждането на биопсия с имунохистохимично изследване на тъканта.

CASE REPORT OF A PATIENT WITH EWING'S SARCOMA

N. Stoilov, S. Emin, Z. Dimova, V. Boyadzhieva

Department of Rheumatology, University Hospital „Sv. Ivan Rilski“ – Sofia

Abstract. Ewing's sarcoma is the second most common bone tumor in childhood and adolescence. Its incidence varies significantly among races, but is relatively rare among black children and the Chinese population. Patients with Ewing sarcoma exhibit local symptoms characterized by tumor mass formation, pain, swelling, venous dilatation, and hyperemia. Pathological fractures due to bone metastases with progressive neurological deficit to paralysis may occur. In cases where Ewing's sarcoma originates in the chest wall, pleural infiltration combined with carcinomatous pleuritis is often presented. We present the case of a 40-year-old patient initially diagnosed with a Baker's cyst in the left popliteal fossa. After consultation with an orthopedic surgeon, the patient was referred for surgical removal of the formation. An extirpation was performed, but the histological result did not confirm the diagnosis and characterized the finding as „cystic lobular capillary hemangioma“. A re-excision was performed in November 2018 due to recurrence of the formation. Immunohistochemical tests performed subsequently found that immunophenotypically and morphologically the finding correlated most highly with Ewing's extraskeletal sarcoma. Two months after excision, PT/CT was performed, which showed no recurrence and no secondary dissemination. One year later, due to arthralgias in the right shoulder joint, the patient underwent MRI and CT. The result of imaging studies revealed tumor recurrence in the diaphysis of the right humerus with secondary intrapulmonary dissemination. The patient started chemotherapy with good clinical response.

Key words: Ewing's sarcoma, therapeutic approach, chronic pain syndrome

INTRODUCTION

Familial Ewing sarcomas (FES) represent a group of malignant tumors of bone and soft tissue. It includes classical Ewing sarcoma, extraosseous (extraskeletal) Ewing sarcoma, pPNET and Askin's tumor [1].

The condition was first described in 1921 when the American pathologist James Ewing examined curetted material from a bone tumor of a 14-year-old girl, which differed from both the typical microscopic picture of osteosarcoma and the familiar forms of myeloma tumors [2]. FES predominantly affect children and adolescents with a peak incidence in the second decade around the age of 15 years, but although less common, is also seen in adults >30 years of age [3, 4, 9]. The incidence in the population ranges between 2.3-3 cases per 1,000,000 population with a slight male preponderance of 1.2-1.5:1 [3, 4, 5]. The individual nosological entities of the Ewing family of sarcomas share some very similar histological, immunohistochemical and genetic features, and are therefore grouped together. Histologically, they present as small round blue cells with sparse cytoplasm and rounded nuclei [6]. It has been shown by chromosomal analyses that approximately 85% of cases are genetic abnormalities, consisting of a

reciprocal translocation between the EWSR1 and FLI1 genes t(11;22)(q24;q12), ultimately resulting in an EWSR1-FLI1 fusion gene [7, 8].

Classical Ewing sarcoma is the second most common bone tumor in children and adolescents after osteosarcoma [3, 4, 9]. Much less common is Ewing's extraskeletal sarcoma, which originates in soft tissue and has an incidence between 6- 47% of all FES [10].

Our case report concerns a 40-year-old patient with Ewing's extraskeletal sarcoma in the popliteal region.

CLINICAL CASE DESCRIPTION

We present a 40-year-old man who reported swelling and pain in his left knee in the area of popliteal fossa at the end of 2017. Subsequently, the patient complained of restriction of movement in the left knee and was hospitalized in an orthopedic clinic in July 2018. The patient was found to have a suspected Baker's cyst measuring 7.4/4 cm. An extirpation was performed, but the histological result did not confirm the diagnosis and characterized the finding as „cystic lobular capillary hemangioma“. A re-excision was performed in November 2018 due to recurrence of the formation. Immunohistochemical study performed

subsequently found that immunophenotypically and morphologically the finding correlated most highly with Ewing's extraskeletal sarcoma. Two months after excision, PT/CT was performed, which showed no recurrence and no secondary dissemination.

In 2019, the patient was again hospitalized for new-onset mechanical-type pain in the right shoulder and arm. From the imaging studies performed, there was MRI and CT evidence of tumor recurrence in the right humerus diaphysis with secondary intrapulmonary dissemination. Biopsy was performed from the lesion and histological result confirmed recurrence of Ewing sarcoma. The patient was referred to the oncology clinic, where chemotherapy with Episindan and Ifosfamide was started. After two therapeutic courses, the treatment continued according to the VEC/IE regimen.

TESTS

Complete blood count, biochemistry, coagulation status – no deviations from reference values were found.

MRI of the primary finding prior to the first surgical intervention: large depressed complex multinodular Tu formation in the popliteal fossa on the left, reaching a size of 66/59/64 mm, involving the subcutaneous fat and exerting marked compression on the adjacent muscles. The intra-cutaneous texture of the formation is complex: there are cystic (mainly peripherally located) and solid (with variable intensity) components. Perifocal edema is observed in the adjacent adipose tissue. After application of contrast material, there is intense enhancement in the area of the solid components of the formation and peripherally in the cystic components.

Histopathological examination: cystic lobular capillary haemangioma.

Histopathological examination (recurrence): soft tissue tumor of the left popliteal fossa with morphology of small cell sarcoma, with morphology and immunophenotype similar to extraskeletal Ewing sarcoma.

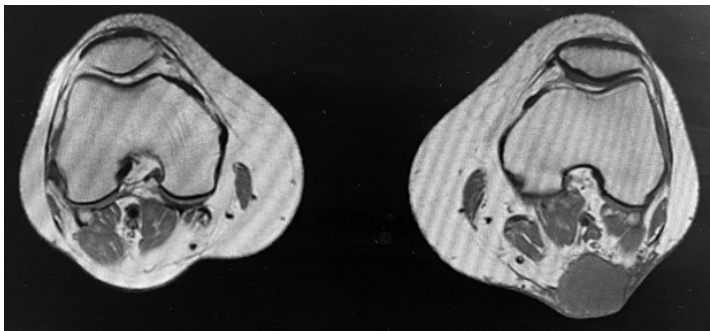


Fig. 1. Extrasosseous Ewing's sarcoma in the left popliteal fossa



Fig. 2. Lung radiograph showing intrapulmonary dissemination of Ewing's sarcoma

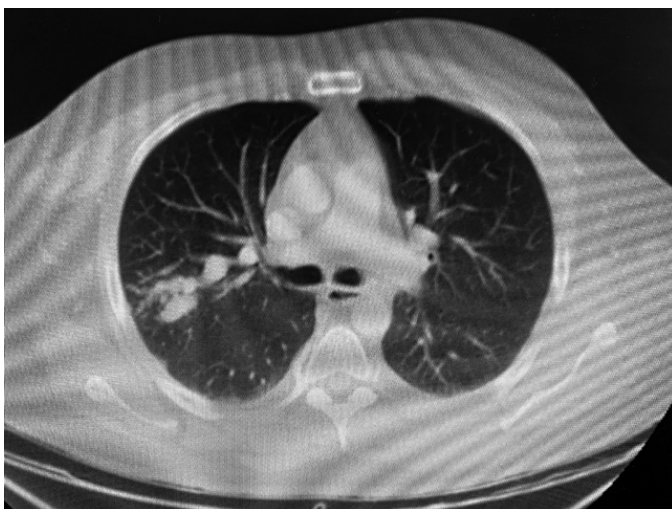


Fig. 3. CT evidence of intrapulmonary dissemination of Ewing's sarcoma

Immunohistochemistry: atypical cells expressed: CD99 (100%), Vimentin, S-100. They do not express: TLE-1, MDM2, HMB45, CK19, MyoD1, CD31, NSE, NF200. FLI1 has not been studied.

Immunohistochemistry of humerus biopsy material (recurrence): bone fragments and soft tissue infiltration from a malignant „small, blue, round cell“ tumor, most likely Ewing sarcoma. Atypical cells express CD99 and Vimentin. Not expressed: Actin, Desmin, CD45, EMA.

DISCUSSION

Extrasosseous Ewing sarcoma is an aggressive soft tissue neoplasia with high metastatic potential that can affect any anatomical region [11, 12, 13]. Unlike osteosarcoma of bone, the extraskeletal form of the tumor affects older patients, who are diagnosed around the fourth decade [14]. In an Indian cancer hospital and research institute, Sudha S Murthy et al. studied a cohort of 302 patients with FES, followed for a period of about 10 years. Data from the study showed that in 119 (77.7%) of the patients, the tumor was located in the soft tissues, with the most common sites being the buttocks, thorax and paraspinal region. In only two patients of this cohort the tumor was localized in the popliteal region, which appears to be a relatively rare localization, as in the clinical case we presented.

Due to the nonspecific clinical picture, which is mainly expressed by swelling and local pain [15], further radiological, histological and immunohistochemical examinations are needed to establish the diagnosis, respectively after taking biopsy material from the formation.

Radiographic features of this tumor are also nonspecific [16]. A large soft tissue formation, in some cases with calcifications, as well as involvement and erosion of the underlying bone can be seen on radiographs. In a tumor formation of small size, it is possible to have a normal radiographic image of the examined area [17].

Usually, CT imaging in most cases reveals a nonspecific soft tissue tumor formation with reduced attenuation similar to that of muscle [18].

Ultrasound findings visualize a hypoechoic heterogeneous mass with high PWD signal [19]. As a more sensitive imaging modality, MRI with contrast can isolate a pseudocapsule with well-defined edges. Typically, at T1, the soft tissue formation has a heterogeneous signal intensity, whereas at T2, it is mostly elevated [18].

Histological findings in FES are characterized by small round blue cells with scant cytoplasm contain-

ing glycogen and oval nuclei with scattered chromatin [6, 20]. Cells of the Ewing sarcoma family of tumors express 99% CD99 membrane antigen [21], which is, however, also found in other neoplastic cells [22]. FLI1 expression is thought to be most specific for this group of neoplasias [23]. In the clinical case we presented, immunohistochemical study confirmed the expression of CD99 by atypical cells (100%). According to the literature review performed, the expression of other membrane antigens such as NSE, S-100 protein and synaptophysin, is also possible, which is thought to depend on the degree of neuroectodermal differentiation [20]. Although FLI1 was not investigated, NSE was detected in our case, which verified the diagnosis. Radiotherapy was the standard treatment for FES until 1960, and radiotherapy or surgical removal of the tumor were the only treatment modalities until then [26]. Ewing sarcoma currently requires a multidisciplinary approach involving chemotherapy, surgery and radiotherapy. In tumor formations difficult to excise with an adequate margin, preoperative radiotherapy (36-55 Gy) is administered. Similarly, postoperative radiotherapy is administered if the margin achieved by surgery is insufficient for local control. Clinical trials have shown that patients who are found to have pulmonary metastases and undergo radiotherapy have a more favorable prognosis compared with those who do not [27, 28]. In the clinical case we described, chemotherapy was performed when lung metastases were detected, but despite this, a good clinical response and stabilization of the patient's condition was observed.

CONCLUSION

Soft tissue sarcomas in the popliteal region are a rare disease and atypical localization [24]. At the same time, popliteal cyst (Baker's cyst) is relatively common in rheumatologic practice, which represents edema of the bursa gastrocnemius – semimembranosus due to various intra-articular pathology of the knee joint [25]. This was the initial diagnosis in our patient, but thanks to the histopathological studies performed, the rare diagnosis of Ewing's extraskeletal sarcoma was made.

Further imaging studies significantly contributed to the refinement of the diagnosis due to the wide differential diagnostic picture of the pathology in this anatomical region. Life-saving differentiation of benign from malignant processes, with the gold standard in the least suspicion of malignancy being biopsy with immunohistochemical examination of the tissue.

Библиография / References

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11,184-192.
2. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. *Proceedings of the New York Pathological Society*, 1921 10.3322/canjclin.22.2.95
3. Lawlor ER, Sorensen PH. Twenty Years on: What Do We Really Know about Ewing Sarcoma and What Is the Path Forward? *Crit Rev Oncog.* 2015;20, 155-171.
4. Rochefort P, Italiano A, Laurence V et al. A Retrospective Multicentric Study of Ewing Sarcoma Family of Tumors in Patients Older Than 50: Management and Outcome. *Sci Rep.* 2017;7, 17917. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17733-z>
5. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:5. DOI:10.1038/s41572-018-0003-x
6. Koelsche C, Hartmann W, Schimpf D et al. Array-based DNA-methylation profiling in sarcomas with small blue round cell histology provides valuable diagnostic information. *Mod Pathol* 2018;31:1246-1256. DOI:10.1038/s41379-018-0045-3
7. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 May;12(1):1-19. doi: 10.1016/0165-4608(84)90002-5. PMID: 6713356.
8. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F et al. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet.* 1988 Jun;32(2):229-38. doi: 10.1016/0165-4608(88)90285-3. PMID: 3163261.
9. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist.* 2006;11(5):503-519.
10. Biswas B, Shukla NK, Deo SVS et al. Evaluation of Outcome and Prognostic Factors in Extrasosseous Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1925-1931
11. Sordillo PP, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Extrasosseous osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1983;51(4):727-34. A review of 48 patients.
12. Alpert LI, Abaci IF, Werthamer S. Radiation-induced extraskeletal osteosarcoma. *Cancer.* 1973;31(6):1359-63.
13. Paoletti H, Colineau X, Acalet L, et al. Ewing's sarcoma of the soft tissues: apropos of 3 cases and review of the literature. *J Radiol.* 1999;80:477-482.
14. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD et al. The Treatment and Outcomes of Extraskeletal Osteosarcoma: Institutional Experience and Review of the Literature. *Iowa Orthop J.* 2016;36:98-103.
15. Maheshwari V, Siddiqui F, Adreana K et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma – a case report. *Internet J Orthop Surg.* 2009;14:1.
16. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N et al. Extrasosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian J Surg.* 2016;78(1):49-53. doi:10.1007/s12262-015-1399-0
17. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK et al. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2013;33(3): 803-31.
18. Robbin MR, Murphey MD, Jelinek JS, Temple HT. Imaging of soft tissue Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor [abstr]. *Radiology* 1998;209(P):311.
19. O'Keeffe F, Lorigan JG, Wallace S. Radiological features of extraskeletal Ewing sarcoma. *Br J Radiol.* 1990;63:456-460. doi: 10.1259/0007-1285-63-750-456.
20. Desai SS, Jambhekar NA. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: Current opinion and emerging concepts. *Indian J Orthop.* 2010;44(4):363-368. doi:10.4103/0019-5413.69304
21. Khoury JD. Ewing sarcoma family of tumors. *Adv Anat Pathol.* 2005;12:212-20.
22. Folpe AL, Hill CE, Parham DM, O'Shea PA, Weiss SW. Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: A study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma. *Primitive Neuroectodermal Tumor.* 2000;24:1657-62.
23. Nilsson G, Wang M, Wejde J et al. Detection of EWS/FLI-1 by immunostaining. An adjunctive tool in diagnosis of Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumour on cytological samples and paraffin-embedded archival material. *Sarcoma.* 1999;3:25-32.
24. Pritsch T, Bickels J, Winberg T, Malawer MM. Popliteal sarcomas: presentation, prognosis, and limb salvage. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Feb;455:225-33. doi: 10.1097/01.blo.0000238812.95035.52. PMID: 16957647.
25. Wilson PD, Eyre-Brook AL, Francis JD. A clinical and anatomical study of the semimembranosus bursa in relation to popliteal cyst. *J Bone Joint Surg Am.* 1938;20:963-984.
26. Cripe TP. Ewing sarcoma: an eponym window to history. *Sarcoma.* 2011;2011:457532. doi: 10.1155/2011/457532
27. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol.* 1998;9(3):275-281. doi: 10.1023/A:1008208511815.
28. Bolling T, Schuck A, Paulussen M et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(4):193-197. doi: 10.1007/s00066-008-1810-x.

Постъпил за печат: 16.02.2022 г.

Submitted: 16.02.2022

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Н. Стоилов, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
Медицински университет – София

✉ Correspondence address:

N. Stoilov, MD
Clinic of Rheumatology,
University Hospital Sv. Ivan Rilski
Medical University – Sofia



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА**

Отдел Научна медицинска информация

предлага:

- ⇒ езикова редакция
и корекция
- ⇒ форматиране (страниране)
- ⇒ художествено
и техническо оформление

на медицински текстове



1431 София
бул. "Св. Георги Софийски" № 1
☎ 02 952 23 93
e-mail: i_miteva@cml.mu-sofia.bg
<http://cml.mu-sofia.bg>