



Eozinofilik Granulomatozis Polianjiitis (EGPA) (Churg-Strauss Sendromu)



Dr. Gökhan Keser
Ege İç Hastalıkları Romatoloji
Aydın Romatoloji Günleri
16 Ekim 2021

Bildirimler

- **Danışma Kurulu, Eğitim Programı, Uydu Sempozyumu**
 - AbbVie, Amgen, Celltrion
 - Novartis, Lilly, Pfizer, Roche, UCB



Jacob Churg (1910-2005)



Lotte Strauss (1913-1985)^c

- Mount Sinai Hastanesi, New York 1951 Jacob Churg; Lotte Strauss
- Otopsi serisi: 13 hasta, şiddetli astma, ateş, hipereozinofii ve çeşitli dokularda vasküler tutulum belirtileri; Klasik tanım ve tanı kriterleri:
 - Eozinofilik infiltrasyon
 - Küçük-orta çaplı damarların nekrotizan vaskülit
 - Extravasküler granülom oluşumu

Sorun: Bu üç kriterin birlikte olması nadir

- Alternatif kriterler:

(Lanham et al. Medicine (Baltimore). 1984;63(2):65-81.)

- . Bronşiyal astma
- . Kanda eozinofli >1500/mikrolitre
- . En az iki extrapulmoner organı tutan vaskülit

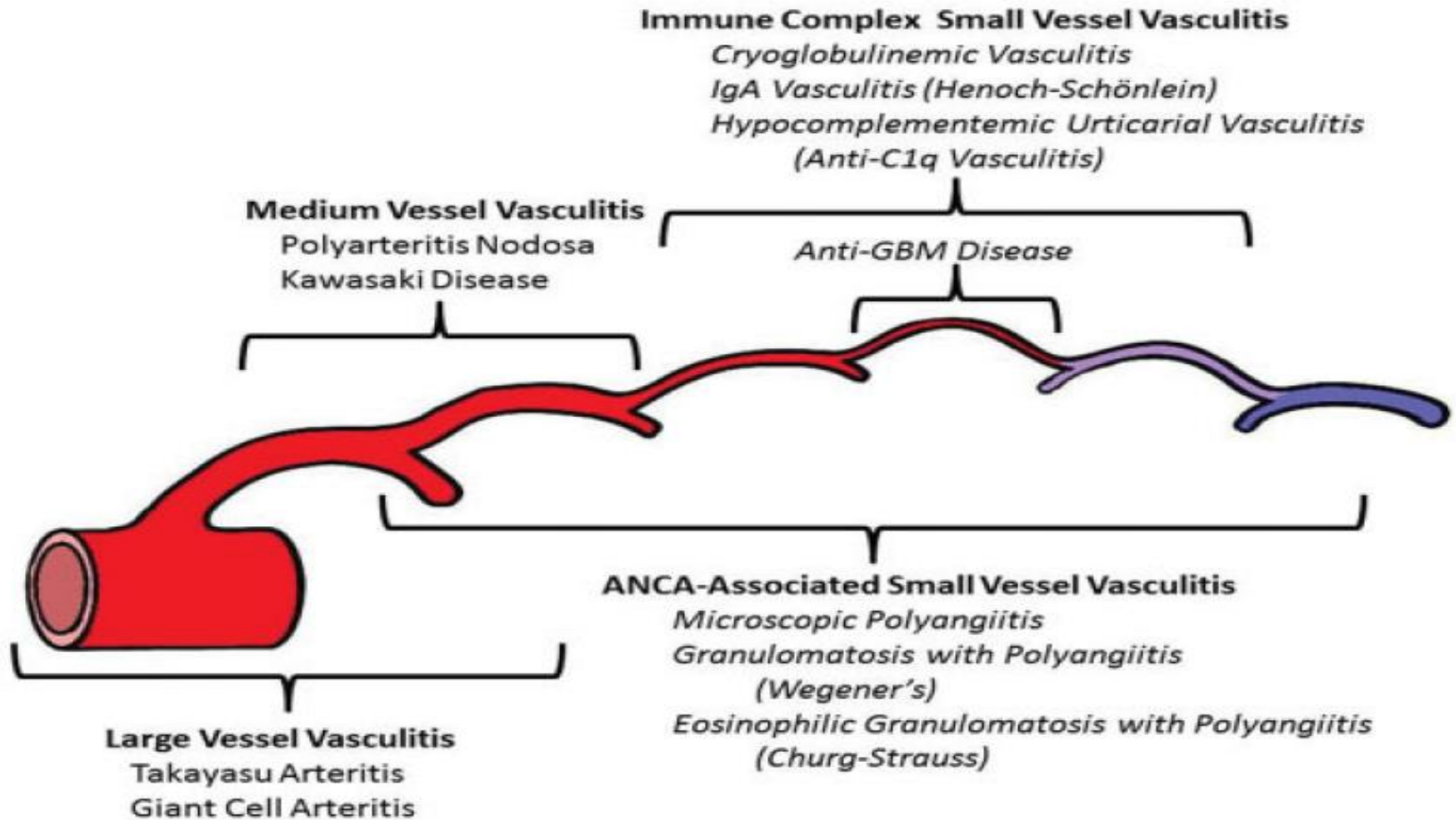
Yeni sorun: İyi prognoz döneminde erken tanı zor !

CSS Sınıflandırma Kriterleri (ACR-1990)

- Astım
- Eozinofili > %10 WBC
- Mononöritis ya da PNP
- Radyolojik sabit olmayan pulmoner infiltratlar
- Paranasal sinüs anormallikleri
- Ekstravasküler eozinofil içeren vasküler bx

CSS tanısı için en az 4/6 kriter; sensivite %85, spesifite %99.7

EGPA, Chapel Hill 2012



Astım ve eozinofiliye eşlik eden, solunum yollarının eozinofilden zengin granulatöz inflamasyonu ve küçük-orta boy damarları etkileyen nekrotizan vaskülit

CSS: Klasik Tanım ve Özellikler

- AAV grubundan, küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan vaskülit
- Klasik üç faz
- Genel özellikler
 - Astım
 - Rinosinüzit
 - Periferik ve dokuda eozinofili
 - Grubun en az renal tutuluş yapan üyesi
 - Nöropati ve kardiyak tutuluş sık

EGPA: İki Farklı Alt Grup

- **ANCA (+)** $\Rightarrow$ Nekrotizan küçük damar vaskülit (%40)
 - Miyalji, migratuvar poliartralji
 - Artmış KBB bulguları,
 - Periferik nöropati ve/veya renal tutulum
 - Relaps oranı: %35.2
 - Relaps olmaksızın 5 yıllık yaşam: %58.1
- **ANCA (-)** $\Rightarrow$ Eozinofilik doku infiltrasyonu
 - Daha fazla kardiyak tutulum
 - Relaps oranı: %22.5
 - Relaps olmaksızın 5 yıllık yaşam: %67.8

Asthma
Pulmonary infiltrates



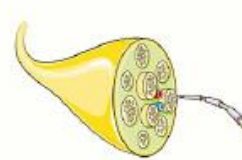
Myocarditis
Pericardial effusion



Gastrointestinal involvement



Mononeuritis multiplex



Rapidly progressive pauci-immune glomerulonephritis

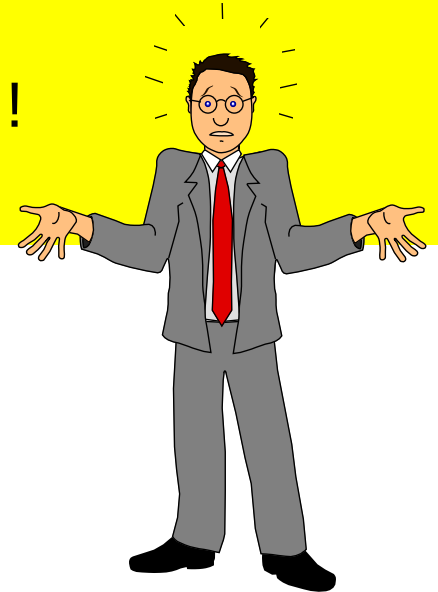


ANCA-negative EGPA

ANCA-positive EGPA

EPGA: Vaskülit ile ANCA pozitifliği mutlak korele değil !!

- Vaskülit alt grubunda %47 olguda ANCA negatif
- Vaskülit negatif alt grupta %29 olguda MPO ANCA pozitif
- %41 olguda vaskülit yok; eozinofilik infiltrasyon var.
- Eozinofilik astım fenotipinde erken miyokardit !!!



Draft Classification Criteria for Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

This criteria set is for use **when a diagnosis of small or medium vessel vasculitis has been made**

Clinical	Obstructive airways disease	+3
	Nasal polyps	+3
	Mononeuritis multiplex or motor neuropathy	+1
Tests	Eosinophil count ≥ 1 ($\times 10^9/L$)	+5
	Extravascular eosinophil predominant inflammation/increased eosinophils in bone marrow	+2
	Microscopic hematuria	-1
	cANCA or PR3- antibody positive	-3

Add points for 7 items; a score of ≥ 6 is needed for classification of EGPA

DCVAS



(A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders

Jean Emmanuel Kahn^{1*}, Matthieu Groh² and Guillaume Lefèvre³

HES) (27). Considering that $\approx 40\%$ of patients with asthma, HE above 1.5 G/L and at least another systemic manifestation had neither symptoms of vasculitis nor ANCA, a recent European Respiratory Society-endorsed Taskforce on EGPA suggested that this subgroup of patients be considered to have hypereosinophilic asthma with systemic (non-vasculitic) manifestations (HASM) rather than genuine EGPA (28). The results of a negative trial testing azathioprine versus placebo in low-risk EGPA (29) and the recent MIRRA study demonstrating the benefit of mepolizumab in EGPA (30) both confirm the overlap between ANCA-negative EGPA and HES. Given the fact that clinical and biological profiles of ANCA-negative EGPA and HES overlap markedly (31), it seems appropriate to consider a diagnosis of HES in patients with HASM should be mentioned in further updates of both AAV and HES classifications (32).

Hypereosinophilia: a diagnostic challenge

M. van Balkum^{1,2*}, H. Kluin-Nelemans³, J.J. van Hellemond⁴, P.J.J. van Genderen¹, P.J. Wismans^{1,5}

Table 1. *Criteria and definitions*

Hypereosinophilia (HE)

Absolute eosinophil count $> 1.5 \times 10^9/l$ on at least two occasions with an interval of ≥ 1 month **and/or** histologically proven eosinophilia in tissue defined as:

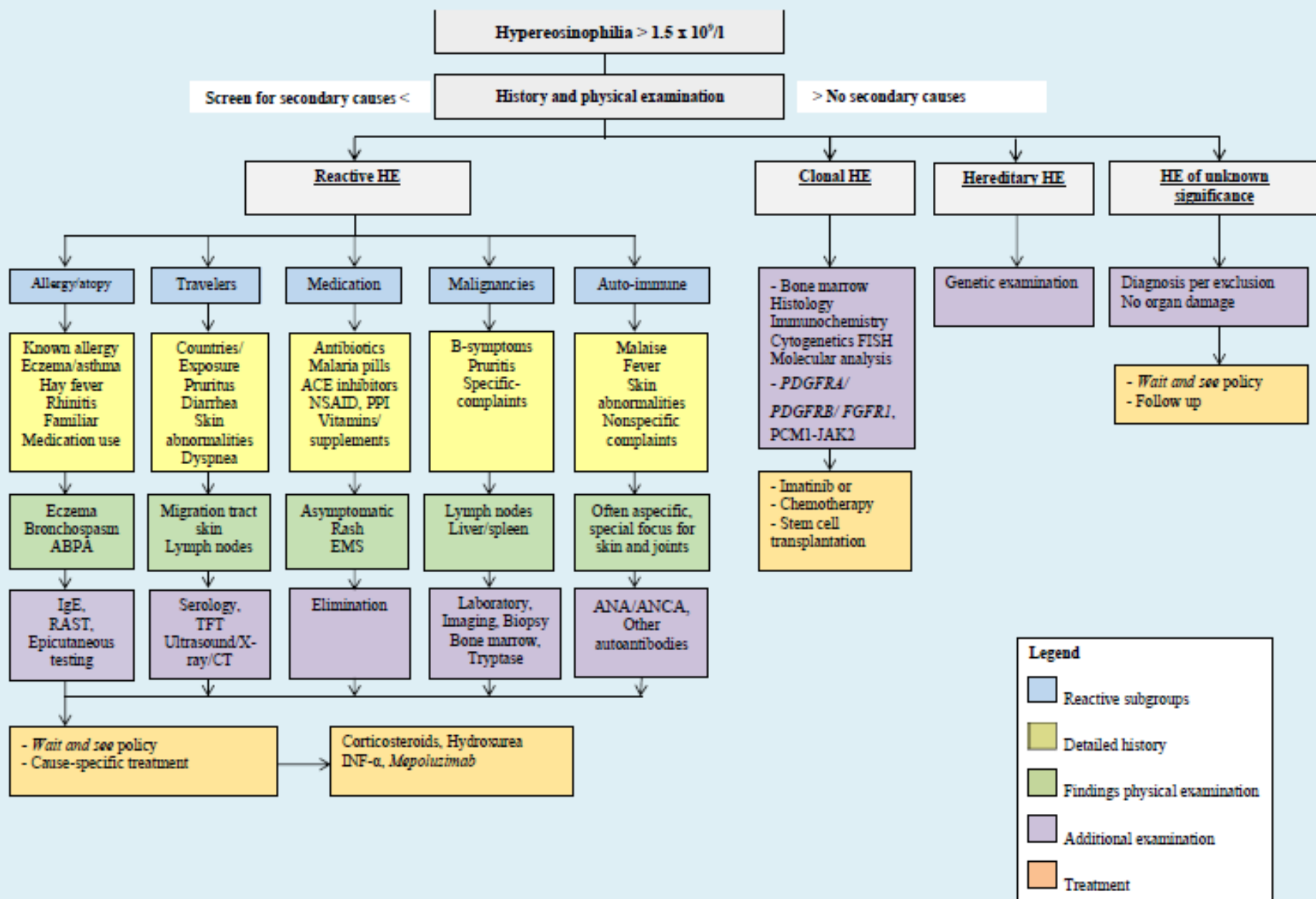
1. Bone marrow aspiration with $\geq 20\%$ eosinophils and/or
2. Histologically proven tissue infiltration and/or
3. Deposition of eosinophil-granule proteins

Hypereosinophilic syndrome (HES)

Hypereosinophilic syndrome is defined as:

1. Existence of hypereosinophilia as defined above and
2. Eosinophil-mediated organ dysfunction and/or damage and
3. No other identifiable etiology for eosinophilia

Note: Adapted from Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin Immunol.* 2012;130:607-12.



EGPA: Epidemiyoloji

- Tahmini prevalansı: Milyonda 10.7 - 14
- Ort. Başlangıç Yaşı: 38 - 54 yıl; medyan 40 yıl
- Cinsiyet farkı yok.
- Çocuklarda nadir; %25 ANCA pozitif;
kardiyomiyopati ve pulmoner infiltrat daha sık;
mononöritis multiplex daha nadir

Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology

Front Med 2021

IL-5, IL-4, IL-13

Filippo Fagni[†], Federica Bello[†] and Giacomo Emmi^{}*

Majör temel protein, NADPH-oksidaz, eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik protein ve nörotoksin: fibrogenez, prokoagulan, ROS oluşumu, hc sitotoksitesi

Genetic predisposition

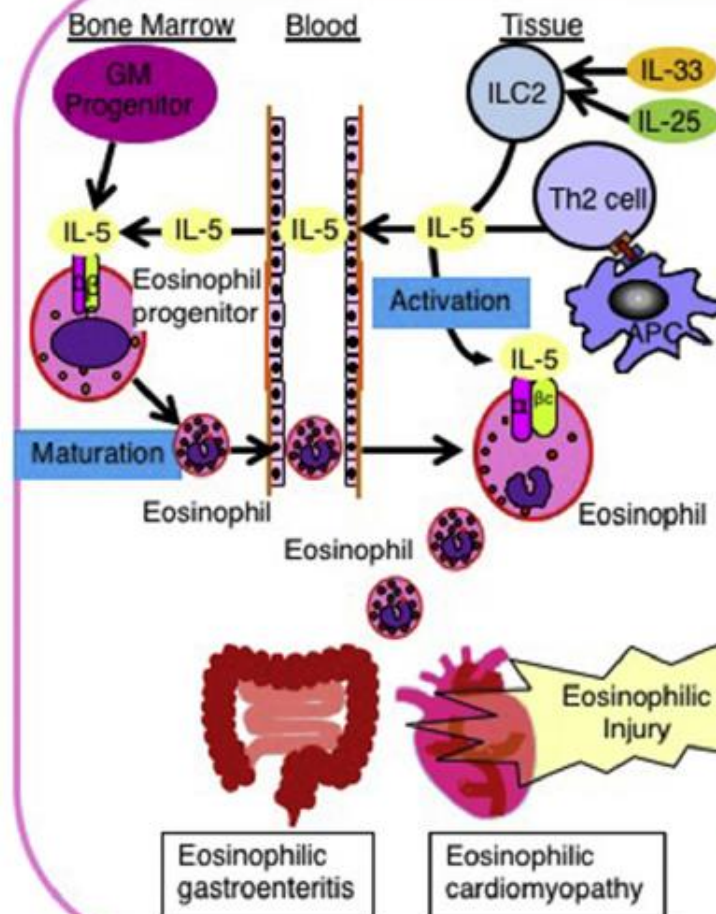
GPA33, IL5, (IL-10)

TSLP, GATA3, SOCS1, LPP, TBX3BIM, CDK6, BACH2

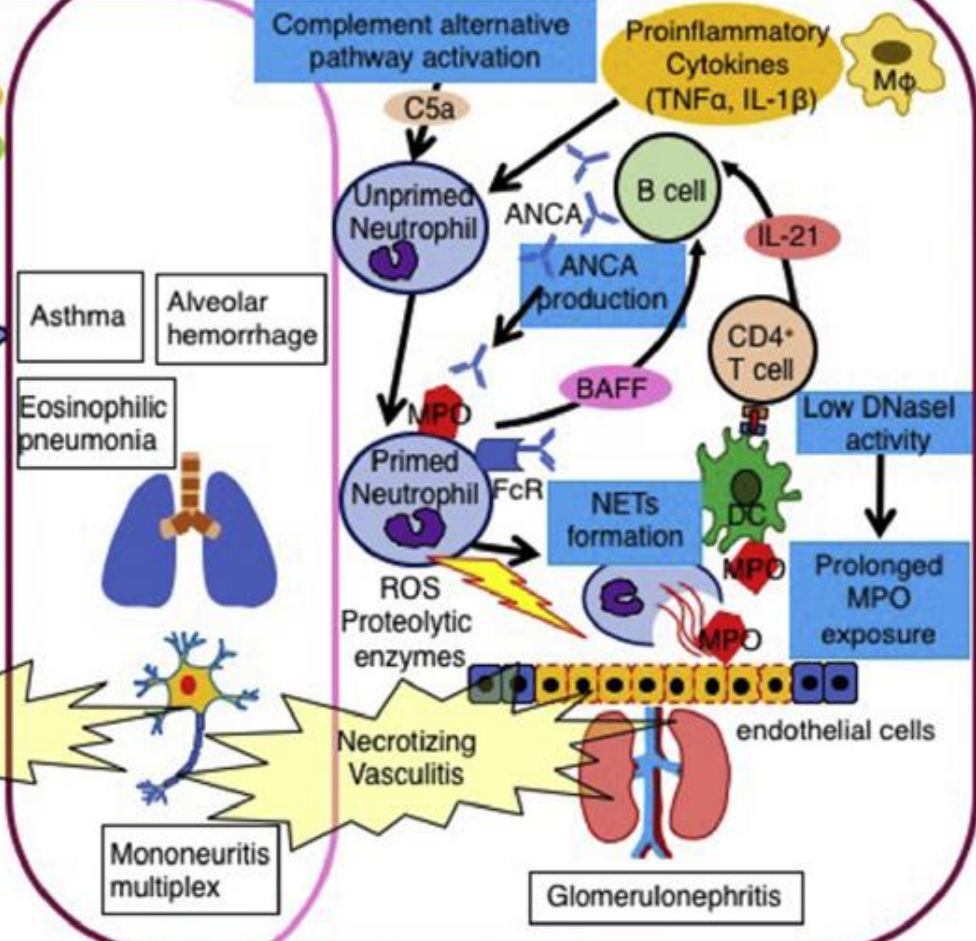
HLA-DQ, HLA-DR

Drugs, Infection, Inhalant antigens

Eosinophilic inflammation



ANCA-mediated inflammation



EGPA: Ayırıcı Tanı

- Diğer küçük damar vaskülitleri
 -
- Eozinofilik hastalıklar
 - Paraziter enf.lar,
 - ilaç alerjisi,
 - Hodgkin lenfoma
 - Eozinofilik pnömoni
 - Allerjik bronkopulmoner mikozlar
 - İdiopathic HES
 - IgG4-ilişkili hastalık

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³ ID Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸ ID Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ ID Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁵ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹² ID Rennie L. Rhee,¹² ID Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ ID Sangeeta Sule,¹⁵ ID Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰ ID Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²² ID Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³ ID Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴ ID and Reem A. Mustafa²⁵ ID

Ann Rheum Dis, 2016

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

M Yates,^{1,2} R A Watts,^{2,3} I M Bajema,⁴ M C Cid,⁵ B Crestani,⁶ T Hauser,⁷ B Hellmich,⁸ J U Holle,⁹ M Laudien,¹⁰ M A Little,¹¹ R A Luqmani,¹² A Mahr,¹³ P A Merkel,¹⁴ J Mills,¹⁵ J Mooney,¹ M Segelmark,^{16,17} V Tesar,¹⁸ K Westman,¹⁹ A Vaglio,²⁰ N Yalçındağ,²¹ D R Jayne,²² C Mukhtyar¹

EGPA Remisyon İndüksiyonu

Aktif, ciddi, şiddetli hastalık

- IV puls veya yüksek doz oral KS
- Puls CYP veya RTX
- Mepolizumab ilk tercih değil

Aktif, ancak ciddi olmayan hastalık

- Mepolizumab + KS >>>>> MTX/AZA/MMF + KS
- MTX/AZA/MMF + KS >>>>>> Sadece KS
- MTX/AZA/MMF + KS >>>>>> Puls CYP / RTX + KS

EGPA Remisyon İdamesi

- Puls CYP ile remisyon sonrasında
 - MTX/AZA/MMF >>>>> RTX
- Genelde remisyon sonrasında
 - MTX/AZA/MMF >>>>> Mepolizumab
- KS süresi bireysel karar

EGPA Relaps Tedavisi

Ciddi hastalık

- Puls CYP ile başarılı remisyon sonrasında relaps
 - RTX >>> Tekrar CYP
- RTX ile başarılı remisyon sonrasında relaps
 - RTX >>> CYP

Ciddi olmayan hastalık (astım/sinonazal)

- MTX/AZA/MMF ile başarılı remisyon sonrasında relaps
 - Mepolizumab eklenmesi >>>> Switch
- Sadece ↓ doz KS ile giderken
 - Mepolizumab eklenmesi >>>> MTX/AZA/MMF eklenmesi
- IgE ↑ ve MTX/AZA/MMF tedavisi altında
 - Mepolizumab eklenmesi >>>> omalizumab eklenmesi

EGPA Tedavisi: Ayrıntılar

- Yeni tanı EGPA leukotrien inhibitörü alıyor: Devam
- Aktif astım ve sinonazal hastalığı olan EGPA'da leukotrien inhibitörü kontrendike değil
- Yeni tanı EGPA'da EKO istenmeli
- Tedaviyi belirlemede FFS önemli
- Sinonazal hastalığı olan EGPA'da lokal nazal tedaviler uygun
- CYP ve/veya RTX alanlarda *Pneumocystis jirovecii* pnömoni profilaksisi

Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for
Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss),
Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa
Without Poor Prognosis Factors

A Randomized, Controlled Trial

Xavier Puéchal,¹ Christian Pagnoux,¹ Gabriel Baron,² Thomas Quémeneur,³ Antoine Néeel,⁴

Conclusion. Addition of AZA to glucocorticoids for the induction of remission of nonsevere SNVs does not improve remission rates, lower relapse risk, spare steroids, or diminish the EGPA asthma/rhinosinusitis exacerbation rate.

EULAR guidelines on ANCA-associated vasculitis in the real life

Chiara Marvisi, Elena Galli, Carlo Umberto Manzini, Gilda Sandri, Carlo Salvarani

Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italy

• **EGPA vaskülit bulgularının tedavisi,**

- Diğer AAV'ler gibi...
- RTX retrospektif çalışmalar
 - RTX remisyon indüksiyonu ve idamesinde etkin
- Devam eden prospektif RTX klinik çalışmaları:
 - REOVAS (ClinicalTrials.gov NCT02807103)
Yeni tanı ve relaps EGPA'da remisyon indüksiyonunda:
RTX vs konvans. tdv.ler
 - MAINRITSREG (ClinicalTrials.gov NCT03164473)
EGPA'da remisyon idame ve steroid azaltma: RTX vs AZA

• **Eozinofil aracılı semptomların tedavisi**

- KS
- Omalizumab
- Mepolizumab (MEPO)

Omalizumab:

İki küçük olgu serisinde, KS gereksinimini (dozunu) ↓; ancak tam yanıt (SFT + semptom) sadece %35-55

Mepolizumab (MEPO)

- Çift kör randomize çalışma
- Dirençli/relapslı EGPA olguları; çoğu vaskülitsiz, KS-bağımlı astım olguları
- MEPO 300 mg SK/4hf vs plasebo
- Remisyonda hafta ve hasta sayısı anlamlı ↑ ⇒ KS gereksinimi ↓
- Ama protokoldeki remisyon tanımına ulaşan hasta sadece %50
 - Vaskülite etki?
 - Daha uzun süreli izlem gerekli: Relaps ?
 - Daha düşük dozlar yeterli mi?
- Diğer biyolojikler
 - Anti-IL-5 mak'lar: benralizumab & reslizumab
 - Anti-IL4 & anti-IL-13 mak.lar ?????

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

M.E. Wechsler, P. Akuthota, D. Jayne, P. Khoury, A. Klion, C.A. Langford, P.A. Merkel, F. Moosig, U. Specks, M.C. Cid, R. Luqmani, J. Brown, S. Mallett, R. Philipson, S.W. Yancey, J. Steinfeld, P.F. Weller, and G.J. Gleich, for the EGPA Mepolizumab Study Team*

N Engl J Med 2017;376:1921-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079





ORIGINAL ARTICLE

Five factor score of more than 1 is associated with relapse during the first 2 year-follow up in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Dae Sik KIM, Jason Jungsik SONG, Yong-Beom PARK and Sang-Won LEE

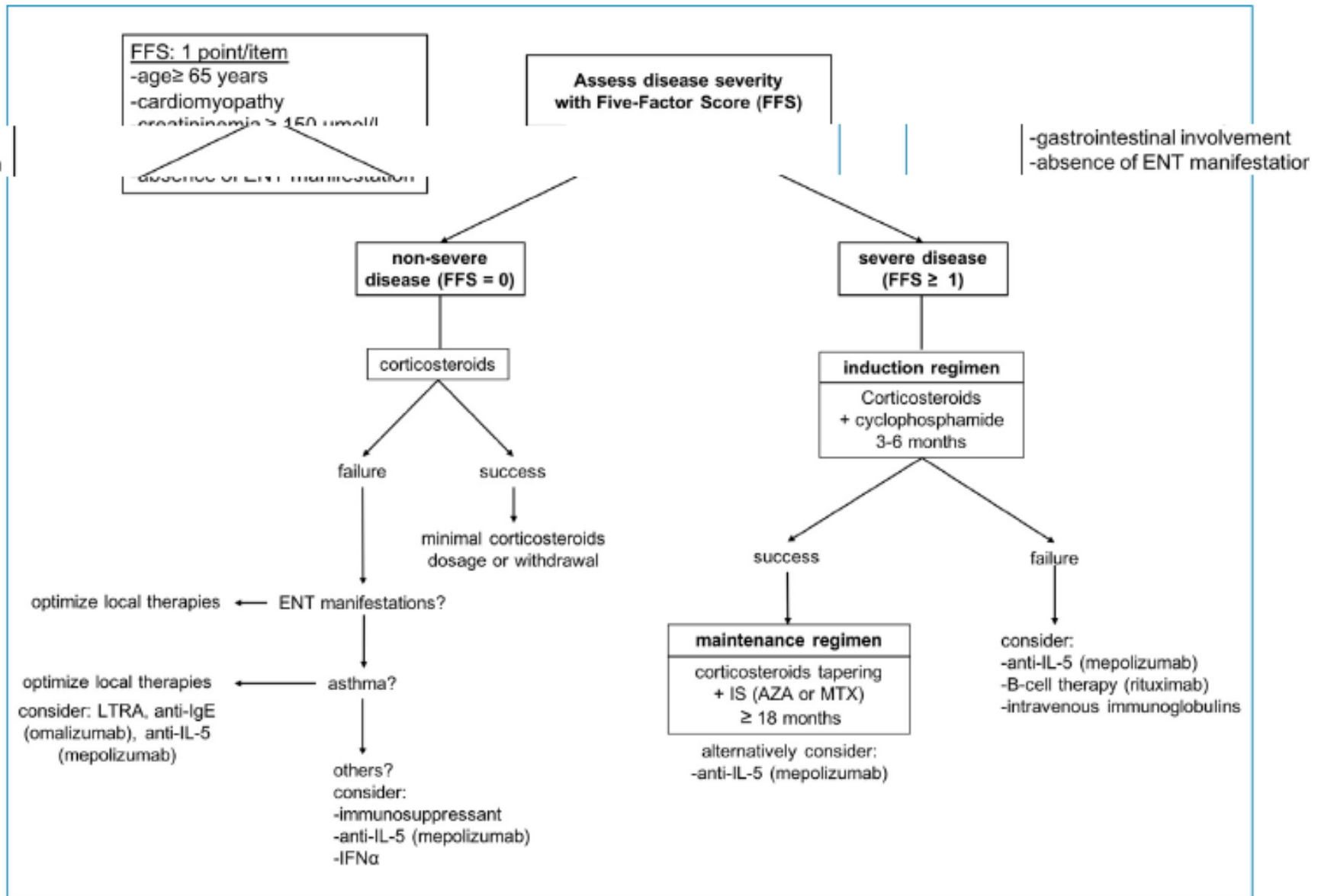
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea

Faktör Beş Skoru

- **Tablo 4.** 1996 yılında önerilen Beş Faktör Skoru parametreleri
 - – Proteinüri ($>1\text{g/gün}$)
 - – Gastrointestinal kanama, perforasyon, infarktüs ve/veya pankreatit
 - – Böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi $>1,58\text{ mg/dl}$)
 - – Merkezi Sinir Sistemi tutulumu
 - – Kardiyomiyopati
-
- **Tablo 5.** 2009 yılında önerilen Revize Beş Faktör Skoru Parametreleri
 - – Yaş >65
 - – Kalp yetmezliği
 - – Gastrointestinal tutulum
 - – Böbrek yetmezliği
 - – Kulak burun boğaz semptomunun olmaması

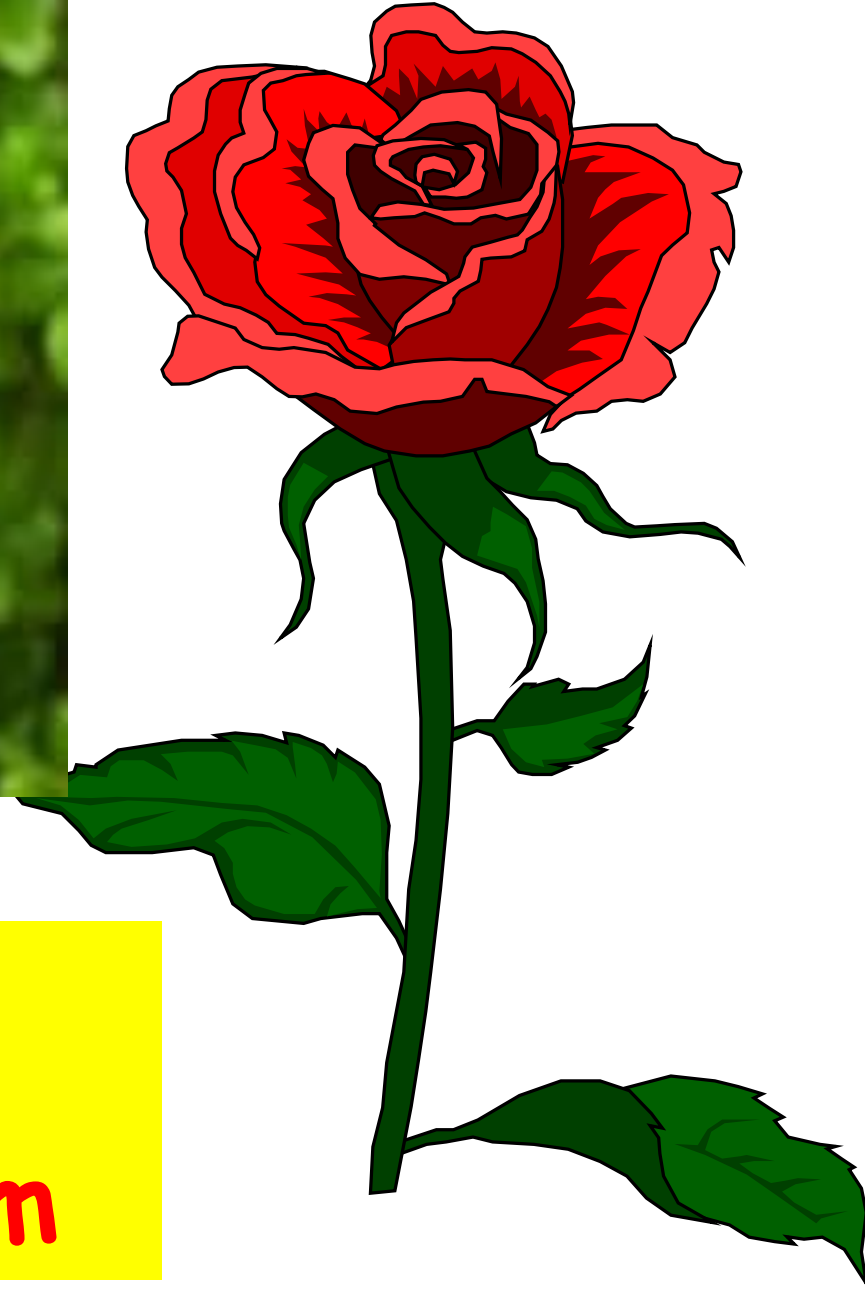
Updates for the treatment of EGPA

L. Raffray, L. Guillevin / Presse Med 49 (2020) 104036



SONUÇ

- EGPA'da örtüşmeler olsa da, iki farklı fenotip var:
- ANCA (+) $\Rightarrow$ Nekrotizan küçük damar vaskülit (%40)
 - Miyalji, migratuvar poliartralji
 - Artmış KBB bulguları,
 - Periferik nöropati ve/veya renal tutulum
- ANCA (-) $\Rightarrow$ Eozinofilik doku infiltrasyonu
 - Daha fazla kardiyak tutulum
- Tedavi planlanırken, hangi alt grubun daha ön planda olduğu ve beş faktör skoru dikkate alınmalı



İlginiz için
teşekkür ederim