

# **Γιγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηριίτιδα: Τι νεότερο;**

**Αλέξιος Ηλιόπουλος**

**Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ**



# Σύγκρουση συμφερόντων

## Conflict of interest

**Δεν υπάρχει τιμητική αμοιβή ομιλητού για την παρουσίαση**

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie

# Περίγραμμα της παρουσίασης

- Νεότερα δεδομένα στους κλινικούς, παθοφυσιολογικούς και ιστολογικούς υποτύπους της ΓΚΑ
- Νεότερα δεδομένα στην παθοφυσιολογία
- Νέα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μεθοτρεξάτης
- Νεότερα δεδομένα από χρήση βιολογικών παραγόντων
- Η αλλαγή στην θεραπευτική αντιμετώπιση με την έγκριση χρήσης του **Tocilizumab**

# Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) - Δεν είναι μόνο κροταφική αρτηρίτιδα

- Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα που προσβάλλει τους μείζονες κλάδους της αορτής
- Συχνά αφορά : σπονδυλικές, υποκλείδιες, εξωκρανιακούς κλάδους των καρωτίδων που συμπεριλαμβάνουν τις κροταφικές αρτηρίες
- Κατά περίπτωση αφορά μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες
- Η ΓΚΑ είναι η πλέον συχνή πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα και χαρακτηρίζεται από χρόνια-υποτροπιάζουσα πορεία
- Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι πρόκειται για νόσημα ετερογενές με διαφορετικούς υποτύπους
- Η πιθανότητα εμφάνισης ΓΚΑ στις ΗΠΑ έχει υπολογισθεί σε περίπου 1% στις γυναίκες και 0.5% στους άνδρες

Salvarani C, et al. *Lancet.* 2008;372:234-245

van der Geest KSM, *Arthritis Rheumatol* 2018 Apr 12

Guevara M, *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:25.

# Giant Cell Arteritis -1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF GIANT CELL (TEMPORAL) ARTERITIS - EXCERPT

## 1. Age at disease onset >=50 years

Development of symptoms or findings beginning at age 50 or older

## 2. New headache

New onset of or new type of localized pain in the head

## 3. Temporal artery abnormality

Temporal artery tenderness to palpation or decreased pulsation, unrelated to arteriosclerosis of cervical arteries

## 4. Elevated erythrocyte sedimentation rate

Erythrocyte sedimentation rate >=50 mm/hour by the Westergren method

## 5. Abnormal artery biopsy

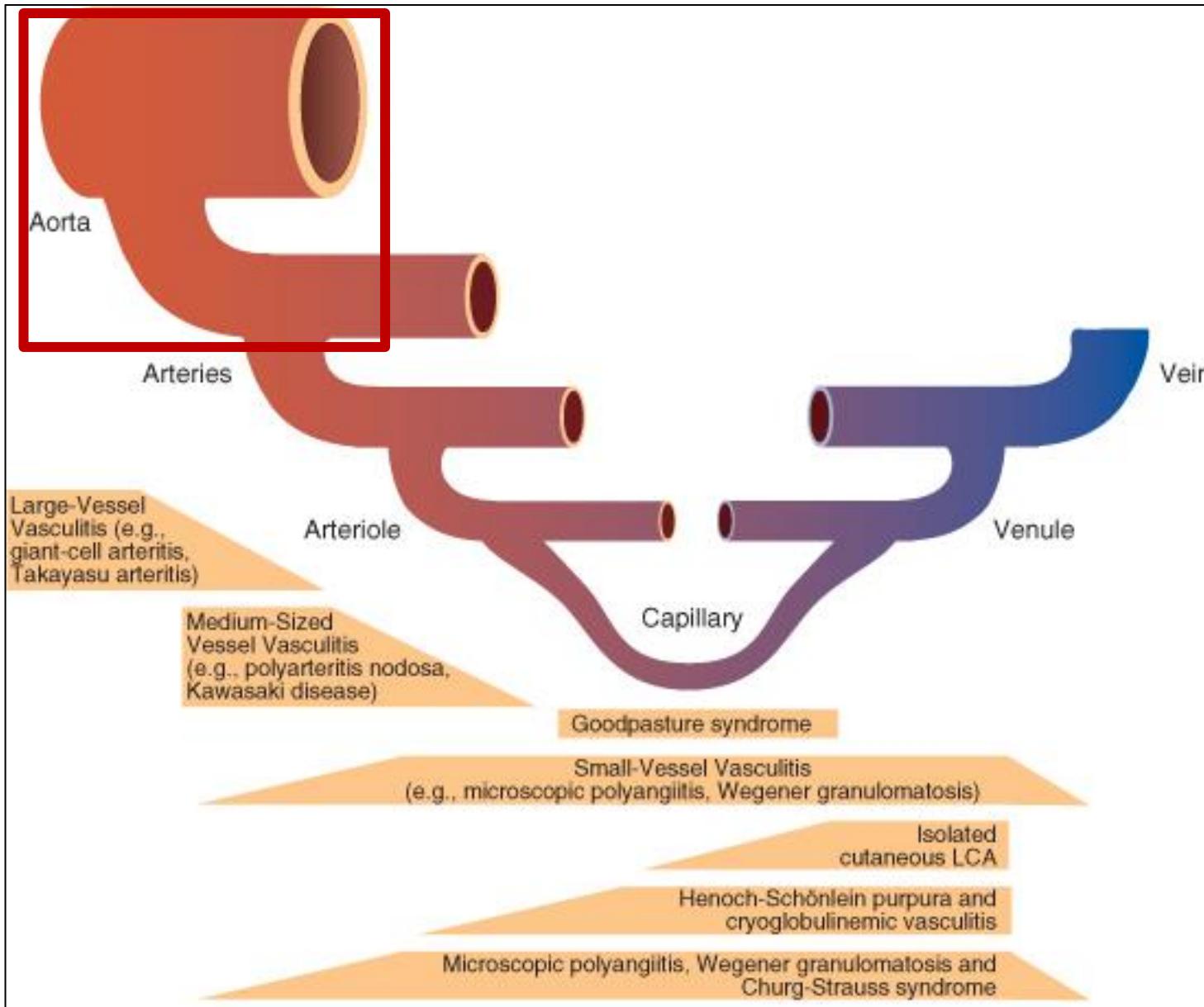
Biopsy specimen with artery showing vasculitis characterized by a predominance of mononuclear cell infiltration or granulomatous inflammation, usually with multinucleated giant cells

\* For purposes of classification, a patient shall be said to have giant cell (temporal) arteritis if at least 3 of these 5 criteria are present. **The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 93.5% and a specificity of 91.2%**

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122--8.

<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria/ACR-Endorsed-Criteria>

# Η ΓΚΑ είναι αγγειότιδα μεγάλων αγγείων



# Κλινικοί υπότυποι στην ΓΚΑ

- Οι ασθενείς με έντονη φλεγμονώδη απάντηση έχουν μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικής κρανιακής νόσου από τους ασθενείς με ηπιότερη φλεγμονώδη απάντηση
- Τα επίπεδα ΤΚΕ και CRP πριν την χορήγηση αγωγής συσχετίζονται αντίστροφα με τα συμπτώματα από την όραση
- Οι ασθενείς με έντονη φλεγμονώδη απάντηση έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις κορτικοειδών
- Σαν έντονη φλεγμονώδης απάντηση στην ΓΚΑ έχει θεωρηθεί η ύπαρξη του λάχιστον 3 από τα ακόλουθα: Πυρετός, απώλεια βάρους,  $\text{ΤΚΕ} > 85 \text{ mm/hour}$ , αιμοσφαιρίνη  $< 11 \text{ g/dL}$

# Classification of large vessel vasculitis: Can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis?

# ΓΚΑ: Κλινικοί υπότυποι

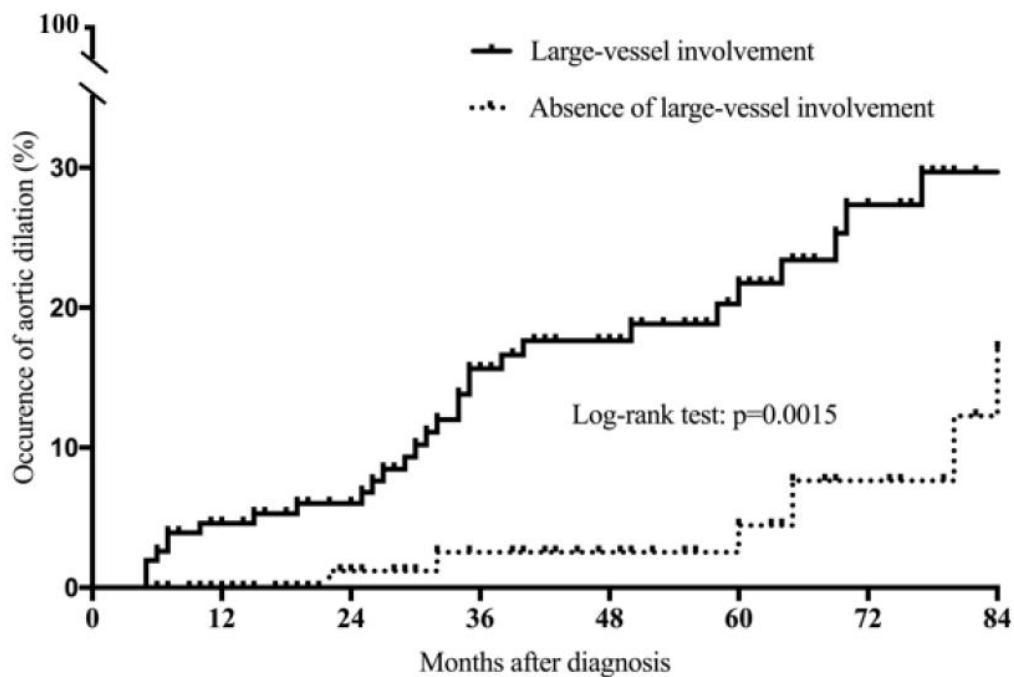
Large vessel vasculitis			
Takayasu arteritis	GCA Large-Vessel	GCA Cranial & Large-vessel	GCA Cranial
<p>Distinctive features:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age at onset &lt; 40</li><li>• Vascular signs and symptoms of the extremities</li><li>• Large artery involvement confirmed by imaging</li><li>• Frequency of arterial carotid, subclavian, aorta &gt;&gt; axillary</li></ul>	<p>Distinctive features:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age of onset ≥ 50</li><li>• Absence of cranial symptoms</li><li>• Vascular signs and symptoms of the extremities</li><li>• Large artery involvement confirmed by imaging</li><li>• Frequency of arterial involvement subclavian, axillary, aorta &gt;&gt; carotid</li></ul>	<p>Distinctive features:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Presence of cranial symptoms</li><li>• Transient or permanent vision loss</li><li>• Histologic (or ultrasonographic) proof of temporal arteritis</li><li>• Large artery involvement confirmed by imaging</li></ul>	<p>Distinctive features:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Older individuals</li><li>• Presence of cranial symptoms (new onset temporal headache, scalp tenderness, jaw claudication, temporal artery abnormality)</li><li>• Histologic (or ultrasonographic) proof of temporal arteritis</li><li>• Transient or permanent vision loss</li><li>• Lack of large artery involvement on imaging</li></ul>



Review

Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients

# Προσβολή μεγάλων αγγείων και διάταση της αορτής στην ΓΚΑ

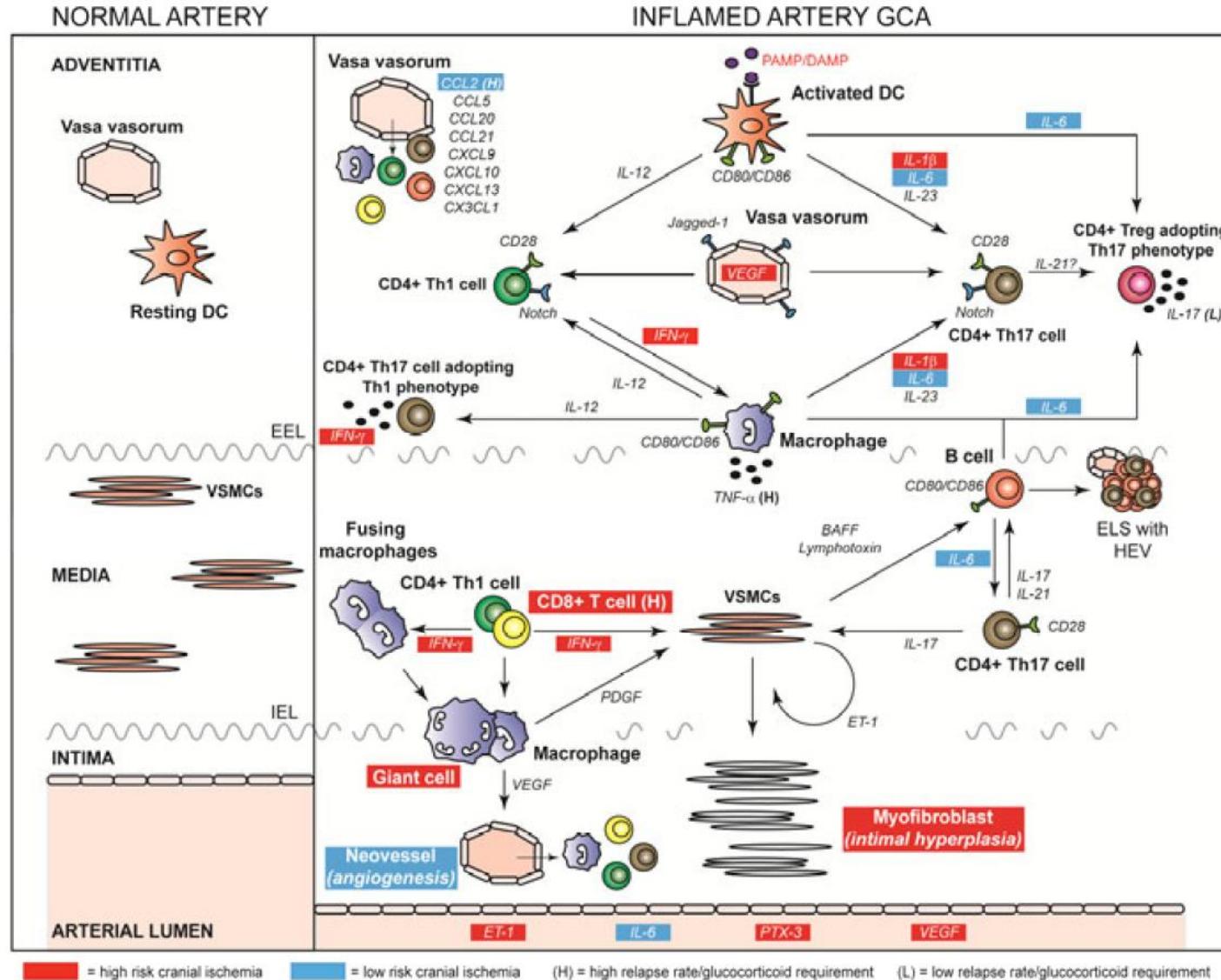


No. at risk										
LVI	154	140	121	91	72	54	35	24		
No LVI	123	109	82	71	61	51	26	18		

Οι ασθενείς με LVI ήταν νεαρότεροι ( $p<0.0001$ ), περισσότερες γυναίκες ( $p=0.01$ ), και είχαν λιγότερα κρανιακά συμπτώματα ( $p<0.0001$ ) και ρευματική πολυμυαλγία ( $p=0.001$ ) αλλά περισσότερα εξωκρανιακά αγγειακά συμπτώματα ( $p=0.05$ ) από τους ασθενείς χωρίς LVI

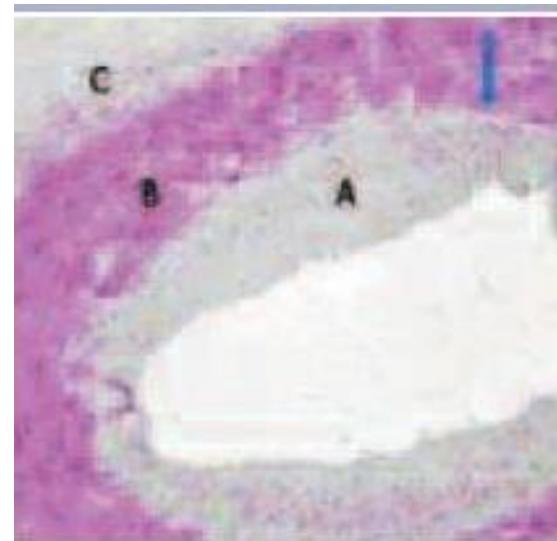
**LVI: large-vessel involvement**

# What is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis?

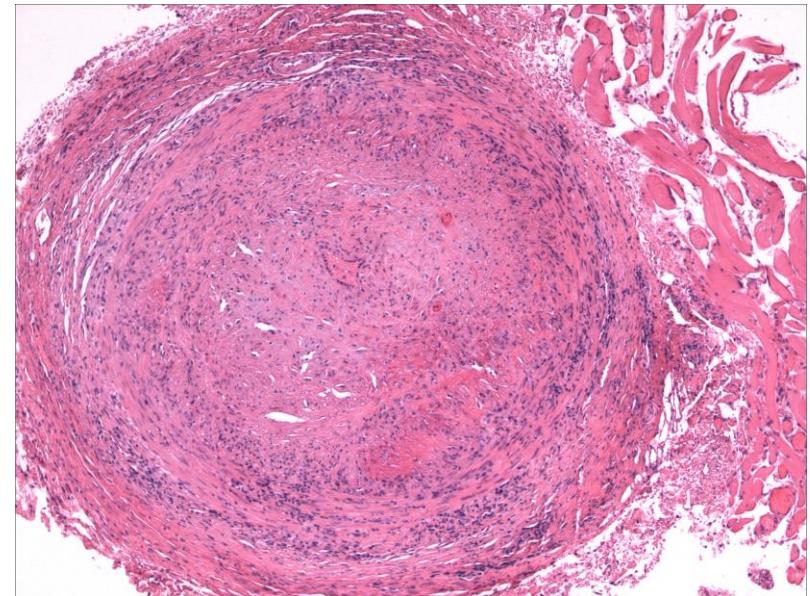
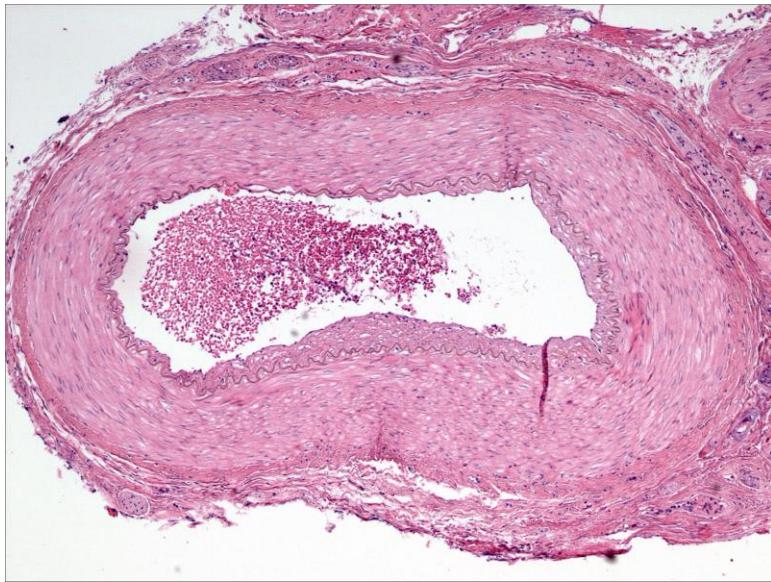


# Ιστολογικοί υπότυποι στην ΓΚΑ

- Η τυπική ιστολογική εικόνα είναι διατοιχωματική φλεγμονή και των 3 στιβάδων του αρτηριακού τοιχώματος, του έξω, μέσου και έσω χιτώνα
- Τρεις εναλλακτικοί ιστολογικοί υπότυποι έχουν περιγραφεί:
  - **small vessel vasculitis (SVV)** που περιορίζεται στα περιαγγειακά αγγεία του έξω χιτώνα και περιβάλλουν μια φυσιολογική κροταφική αρτηρία
  - ***vasa vasorum* vasculitis (VVV)**
  - Φλεγμονή που περιορίζεται στον έξω χιτώνα (*inflammation limited to the adventitia, ILA*)

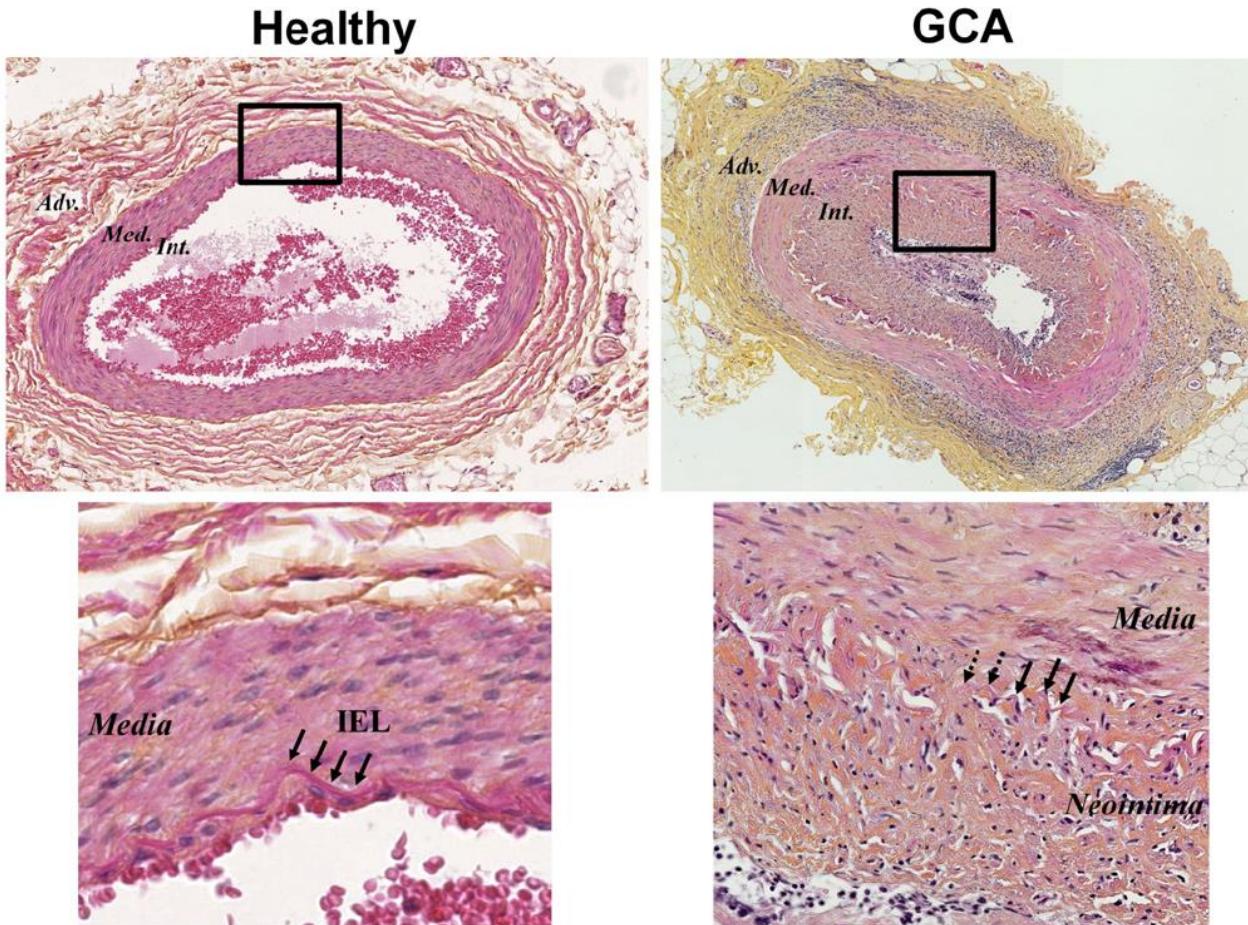


# Η βλάβη στην ΓΚΑ



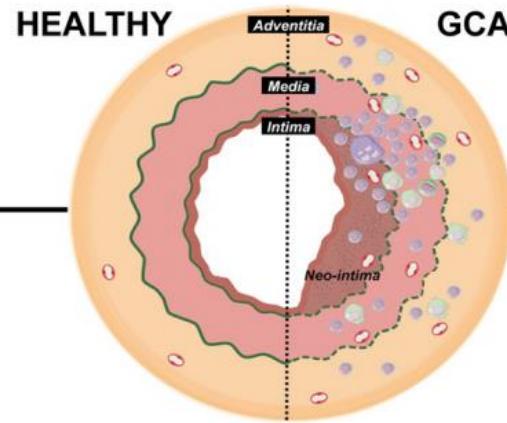
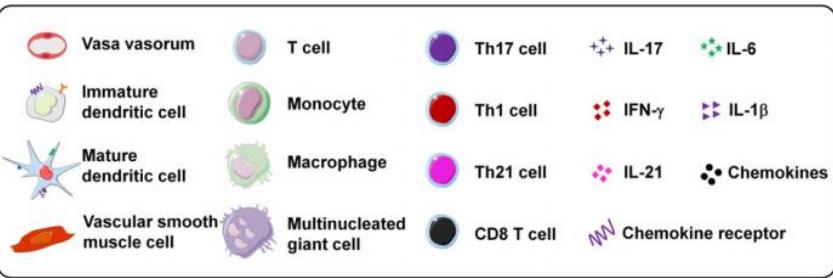
Φυσιολογική και φλεγμαίνουσα κροταφική αρτηρία, 4X, H&E Stain

# Η βλάβη στην ΓΚΑ

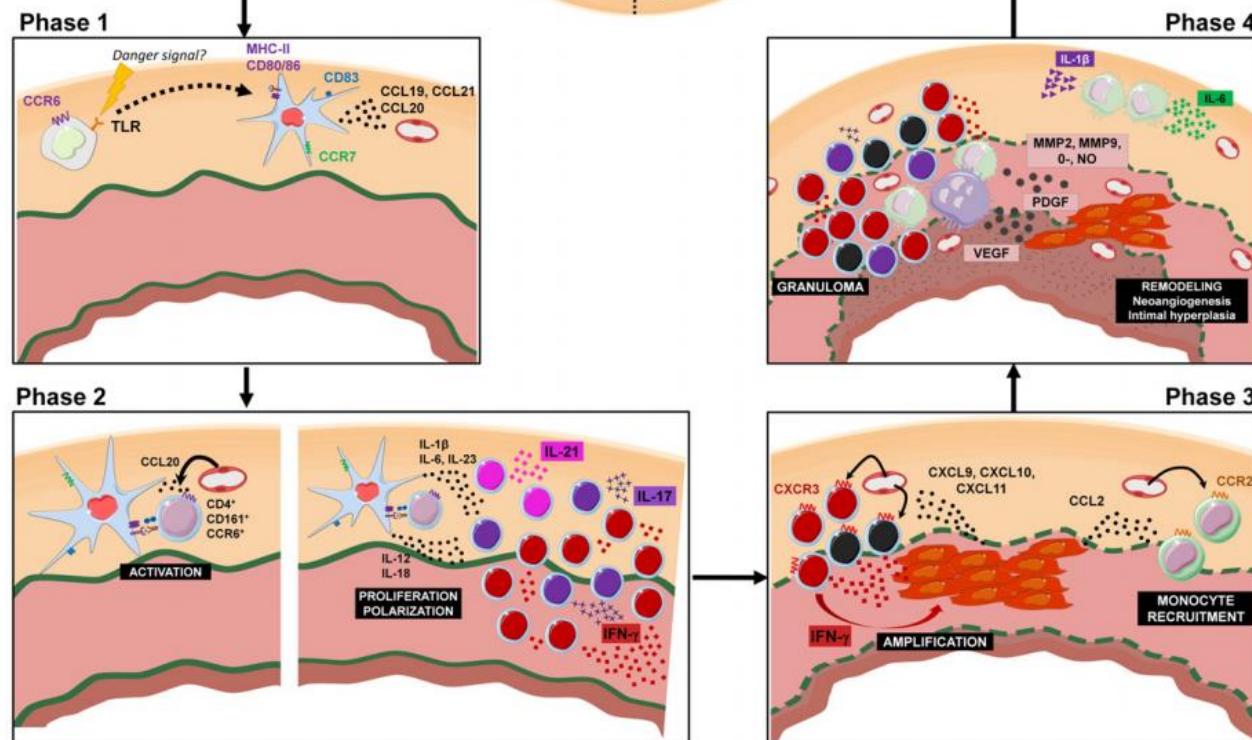


Hematoxylin eosin staining of a healthy artery and of an artery affected by GCA. The healthy artery is characterized by a well-structured media and a thin intima separated by a preserved internal elastic lamina (IEL). In the healthy artery, the artery wall is free of inflammatory cells and its lumen is large. By contrast, many mononuclear inflammatory cells infiltrate the three layers of the artery affected by GCA (panarteritis). The media and the IEL are destroyed, thus allowing the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells in the intima, leading to intimal hyperplasia and vascular occlusion. Magnification  $\times 40$ . Adv: adventitia; IEL: internal elastic lumina; int: intima; med: media.

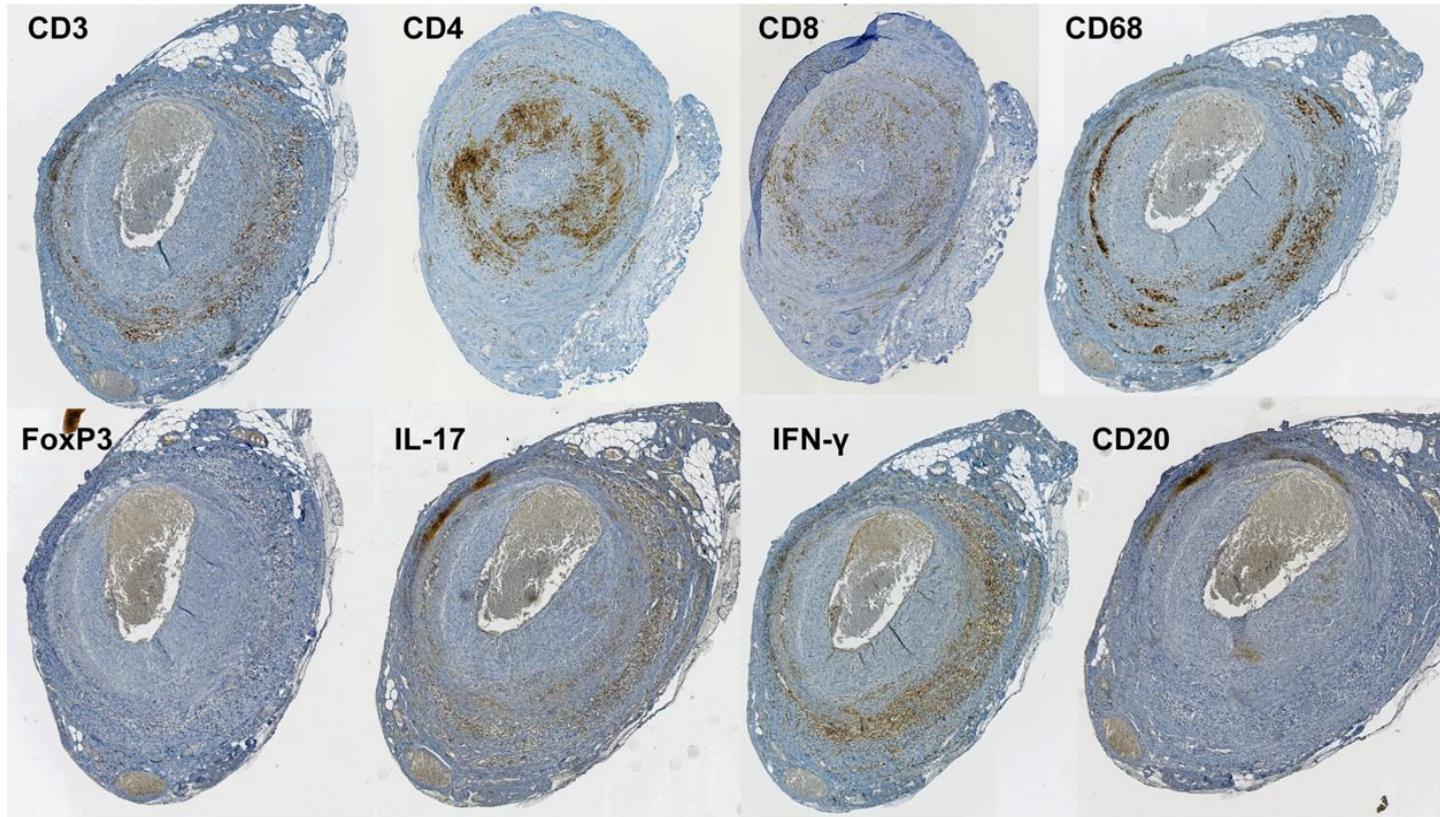
# ΓΚΑ: παθογένεση



- **Φάση 1:** Απώλεια της ανοχής και ενεργοποίηση των ήρεμων δενδριτικών κυττάρων στον έξω χιτώνα.
- **Φάση 2:** στρατολόγηση, ενεργοποίηση και πόλωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων
- **Φάση 3:** στρατολόγηση των CD8+ T λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων
- **Φάση 4:** αγγειακή ανακατασκευή

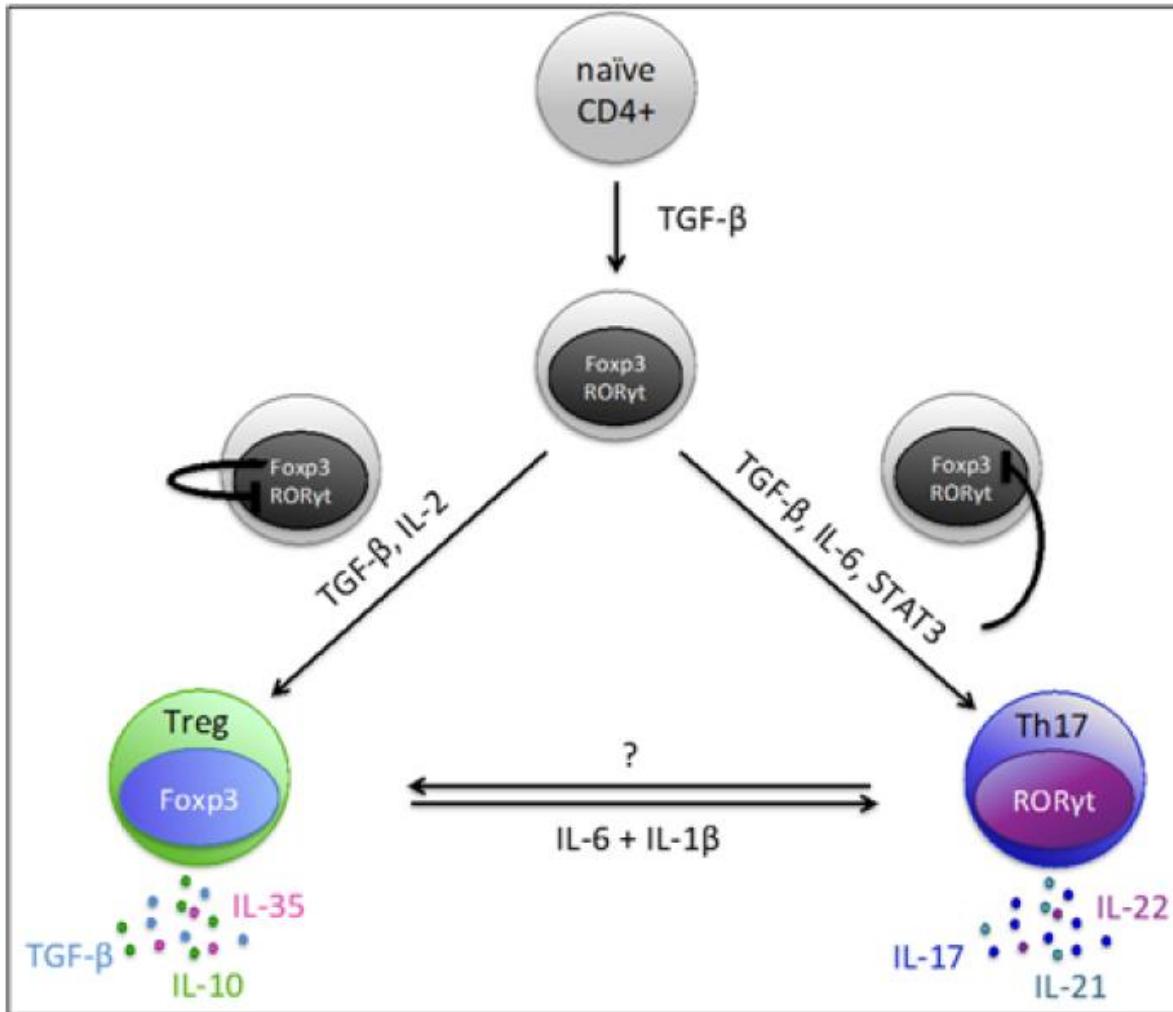


# Ανοσοϊστοχημεία σε κροταφική αρτηρία στην ΓΚΑ



Ανοσοϊστοχημική ανάλυση βιοψίας κροταφικής αρτηρίας στην ΓΚΑ. Θετικά κύτταρα σε καφέ χρώση. Διακρίνεται διήθηση του αρτηριακού τοιχώματος με T κύτταρα (CD3), με υπεροχή των CD4+ T κυττάρων και λίγα CD8+ T κύτταρα, μακροφάγα (CD68), Th17 κύτταρα (IL-17), Th1 κύτταρα (IFN-γ). Αντίθετα, πολύ λίγα Treg κύτταρα (FoxP3) και σχεδόν καθόλου B κύτταρα (CD20). Μεγένθυση  $\times 40$ .

# Η IL-6 καθορίζει την ανισορροπία TH17/Tregs στην ΓΚΑ

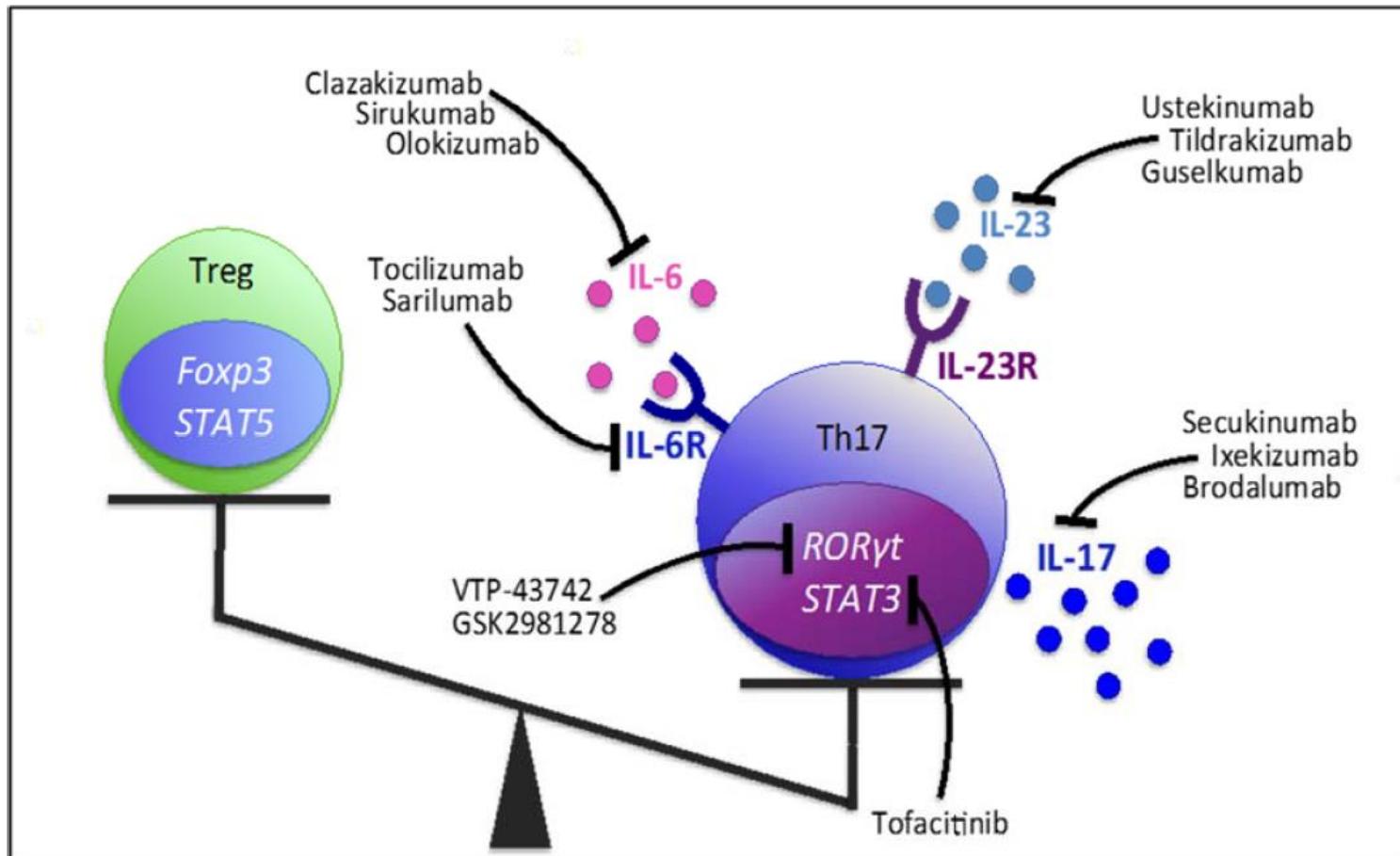


IL-6 plays a key role in the regulation of TH17/Tregs imbalance in GCA and appears to correlate with clinical disease activity in GCA.

Guevara M, Curr Rheumatol Rep. 2018 Apr;20(5):25.

# Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders

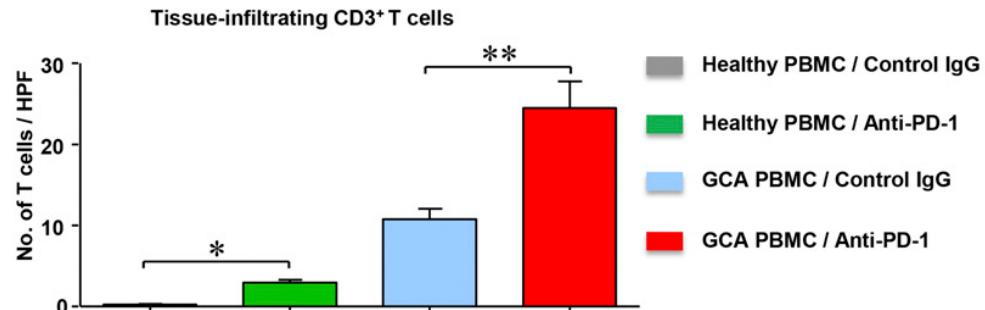
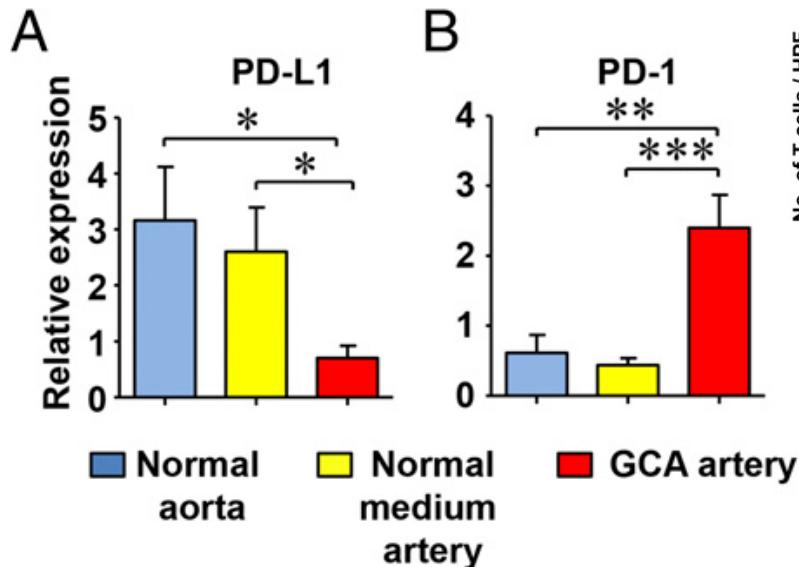
# Πολλαπλή στόχευση στην IL-17



Therapeutic tools targeting Th17-cell cytokines, cytokine receptors and transcription factor pathways facilitate correction of the Th17/Treg imbalance in favor of the Treg-population. All Th17-modifying agents listed in this figure are either approved or are currently studied in clinical trials.

# Διαταραχή στο ανοσολογικό σύστημα ελέγχου PD-1/PD-L1

The programmed death-1/ programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) checkpoint is overreactive in cancer patients, curbing antitumor immunity. Monoclonal antibodies that block the programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) pathway have yielded unprecedented therapeutic benefit in patients with advanced solid tumors. PD-1 is expressed on activated T and B cells and its engagement by its ligands PD-L1 or PD-L2 disrupts kinase activity in the TCR-activation cascade.



The intensity of PDL1 expression correlated inversely with the intensity of inflammation measured by acute phase reactants

# Οφείλεται η ΓΚΑ στον VZV;

The Journal of Infectious Diseases  
MAJOR ARTICLE



## Varicella Zoster Virus Infection in Granulomatous Arteritis of the Aorta

Don Gilden,<sup>1,2</sup> Teresa White,<sup>1</sup> Philip J. Boyer,<sup>4</sup> Kristin M. Galetta,<sup>5,6</sup> E. Tessa Hedley-Whyte,<sup>7</sup> Meredith Frank,<sup>3</sup> Dawn Holmes,<sup>3</sup> and Maria A. Nagel<sup>1</sup>



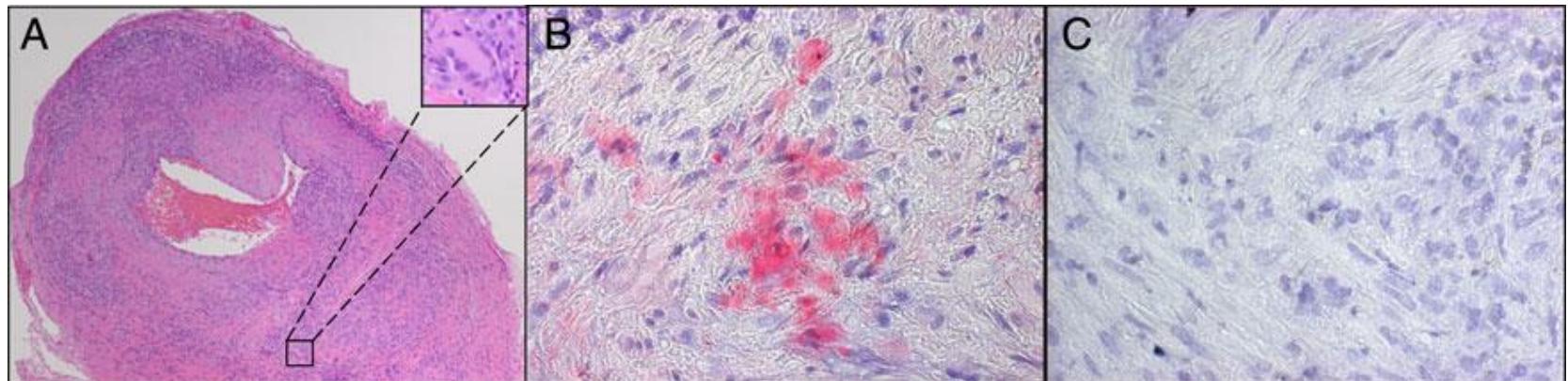
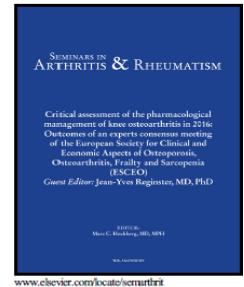
Varicella Zoster Virus and Large Vessel Vasculitis, the Absence of an Association  
*Pathog Immun.* 2017;2: 228–238

Gary W. Procop<sup>1</sup>, Charis Eng<sup>2</sup>, Alison Clifford<sup>3,4</sup>, Alexandra Villa-Forte<sup>3</sup>, Leonard H. Calabrese<sup>3</sup>, Eric Roselli<sup>5</sup>, Lars Svensson<sup>5</sup>, Douglas Johnston<sup>5</sup>, Gosta Pettersson<sup>5</sup>, Edward Soltesz<sup>5</sup>, Lisa Lystad<sup>6</sup>, Julian D. Perry<sup>6</sup>, Alexander Blandford<sup>6</sup>, Deborah A. Wilson<sup>1</sup>, and Gary S. Hoffman<sup>3</sup>

## Author's Accepted Manuscript

No detection of varicella-zoster virus in temporal arteries of patients with giant cell arteritis/VZV infection in GCA

Francesco Muratore, Stefania Croci, Ione Tamagnini, Alessandro Zerbini, Salvatore Bellafiore, Lucia Belloni, Luigi Boiardi, Alessandra Bisagni, Nicolò Pipitone, Maria Parmeggiani, Alberto Cavazza, Carlo Salvarani



Varicella zoster virus (VZV) antigen (B; red) was detected in the adventitia of the same temporal artery by using rabbit anti-VZV 63 antibody but by using rabbit anti-herpes simplex virus type 1 antibody (C)

Don Gilden and Maria Nagel, *JID* 2015;212 (Suppl 1)

## KEY POINTS

- VZV is the only human virus shown to replicate in arteries and cause disease.
- The pathology of intracerebral VZV vasculopathy and GCA is the same and characterized by granulomatous arteritis.
- Productive VZV infection (herpesvirus virions, VZV antigen, and VZV DNA) is seen in intracerebral VZV vasculopathy and GCA.
- The number of temporal artery sections examined for VZV is critical.
- The distribution of VZV in the temporal artery and the presence of VZV in skip areas parallels the pathology in GCA.
- The detection of VZV in some normal temporal arteries indicates subclinical VZV reactivation, not VZV latency.
- Because VZV likely triggers the immunopathology of GCA, antiviral treatment is likely to confer additional benefit to corticosteroid-treated patients, although the optimal antiviral regimen remains to be determined.

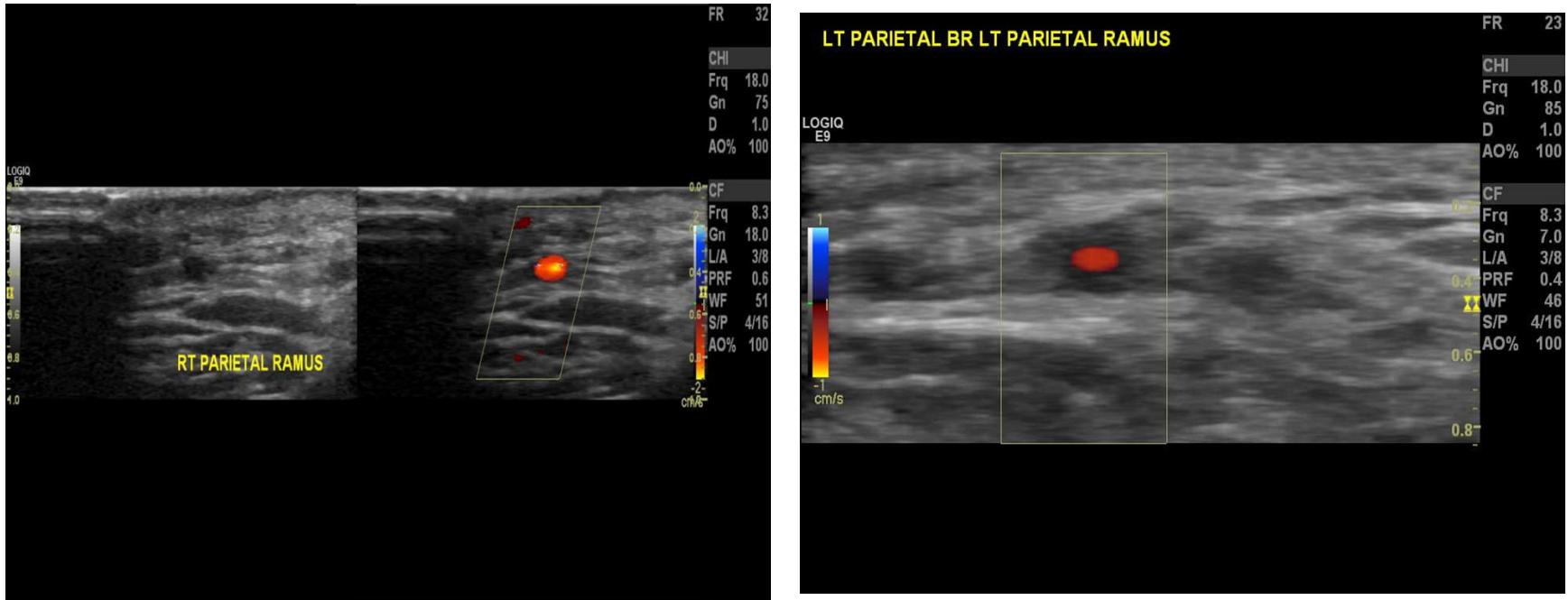
Οφείλεται η ΓΚΑ  
στον ιό VZV;

Rather than a cause of GCA,  
we think that “VZV temporal  
vasculopathy” should be  
considered a differential  
diagnosis of GCA

M. Samson et al. Autoimmunity Reviews 16 (2017)  
833–844

**ΓΚΑ: νεότερα δεδομένα στη  
διαγνωστική προσέγγιση**

# Το έγχρωμο υπερηχογράφημα στην ΓΚΑ



Φυσιολογική και φλεγμαίνουσα κροταφική αρτηρία σε έγχρωμο υπερηχογράφημα, σημείο της áλω

John H. Stone, 2016

Σε μετα-ανάλυση 998 ασθενών σε 17 μελέτες η ευαισθησία του σημείου της áλω σε θετικές στη βιοψία ΓΚΑ ήταν μόνο 75% και η ειδικότητα μόνο 83%.

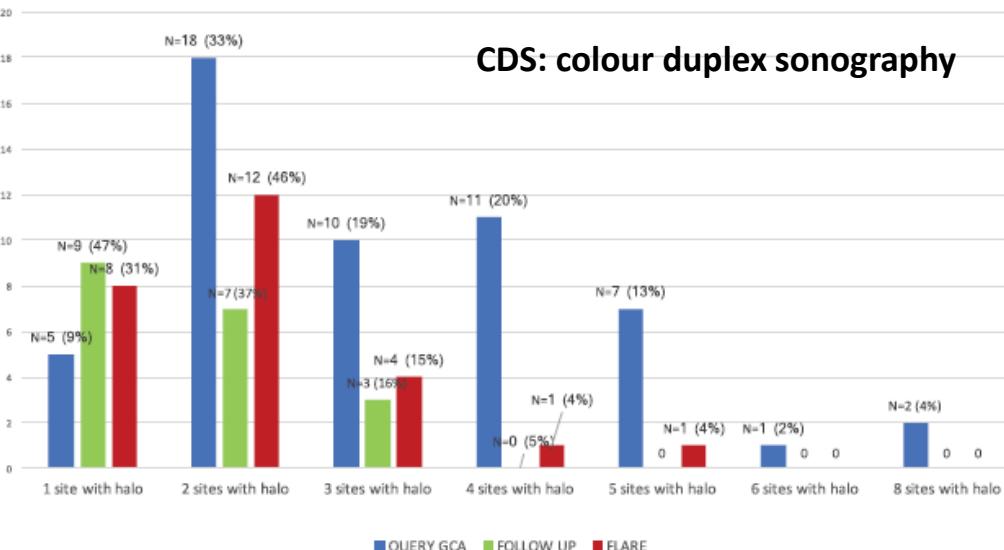
## The proposed role of ultrasound in the management of giant cell arteritis in routine clinical practice

Sara Monti<sup>1,2</sup>, Alberto Floris<sup>3</sup>, Cristina B. Ponte<sup>4,5</sup>, Wolfgang A. Schmidt<sup>6</sup>, Andreas P. Diamantopoulos<sup>7</sup>, Claudio Pereira<sup>1</sup>, Sophie Vaggers<sup>1</sup> and Raashid A. Luqmani<sup>1</sup>

# Σύγχρονη θέση των υπερήχων στη ΓΚΑ

### Rheumatology key messages

- US provides high positive predictive value for diagnosing GCA, reducing the need for temporal artery biopsies.
- Fast-track services should be implemented for GCA, since glucocorticoid treatment duration significantly hampers colour duplex sonography sensitivity.
- We demonstrated a significant change in extent of halo distribution during follow-up and flares of GCA.



Proportion of patients with a specific number of sites showing a halo according to the different visit time-points

Among new referrals with <7 days of GC treatment ( $n = 55$ ), the sensitivity of CDS was 63.3% (95% CI: 44%, 80%), specificity 100% (95% CI: 83%, 100%), positive predictive value 100% and negative predictive value 64.5% (95% CI: 53%, 74%). Sensitivity rose to 81.8% in patients with jaw claudication and high inflammatory markers. During the observation period, the rate of temporal artery biopsies decreased from 72 (42%) to 36 (25%) ( $P = 0.002$ ).

## EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

# Όχι βιοψία κροταφικής

Statement	LoE	LoA
1. In patients with suspected GCA, an early imaging test is recommended to complement the clinical criteria for diagnosing GCA, assuming high expertise and prompt availability of the imaging technique. Imaging should not delay initiation of treatment.	1	9.2 (2.1) 90% ≥8
2. In patients in whom there is a high clinical suspicion of GCA and a positive imaging test, the diagnosis of GCA may be made without an additional test (biopsy or further imaging). In patients with a low clinical probability and a negative imaging result, the diagnosis of GCA can be considered unlikely. In all other situations, additional efforts towards a diagnosis are necessary.	2	9.4 (1.0) 90% ≥8
3. Ultrasound of temporal±axillary arteries is recommended as the first imaging modality in patients with suspected predominantly extra-GCA*. A non-invasive ultrasound is the ultrasound finding most suggestive of GCA.	1	9.7 (0.6) 100%

**Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία ΓΚΑ και θετικό απεικονιστικό τεστ, η διάγνωση της ΓΚΑ μπορεί να γίνει χωρίς ένα επιπλέον τεστ (βιοψία ή απεικόνιση).**

**Σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα και αρνητικό απεικονιστικό τεστ, η διάγνωση της ΓΚΑ μπορεί να θεωρηθεί μη πιθανή.**

\*particularly to detect stenosis, occlusion, dilatation and/or aneurysms. The frequency of screening as well as the imaging method applied should be decided on an individual basis.

12. Imaging examination should be done by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings. The reliability of imaging, which has often been a concern, can be improved by specific training. Suggestions for technical and operational parameters are depicted in box 1.	5	9.8 (0.6) 100% ≥8
--	---	-------------------------

## EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

**Το σημείο της áλω δεν είναι παθογνωμονικό της ΓΚΑ**

«Ψευδώς θετική áλω μπορεί κατά περίπτωση να ευρεθεί και σε άλλες αγγειίτιδες (πχ, σε ANCA-θετική αγγειίτιδα), σε λοιμώδεις παθήσεις, ή σε ασθενείς με (βαριά) αρτηριοσκλήρωση. Τα ευρήματα των υπερήχων θα πρέπει πάντοτε να συνεκτιμώνται με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα»

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., Editor

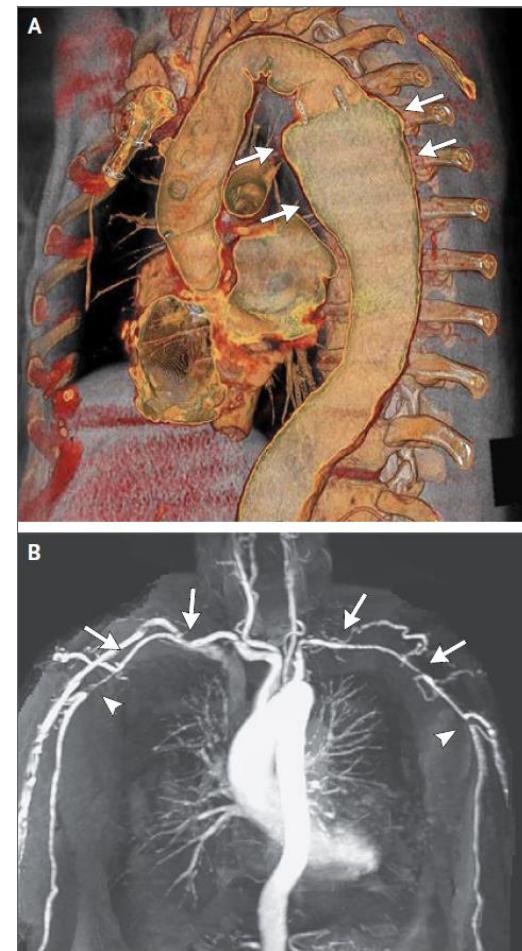
Giant-Cell Arteritis  
and Polymyalgia Rheumatica

Cornelia M. Weyand, M.D., Ph.D., and Jörg J. Goronzy, M.D., Ph.D.

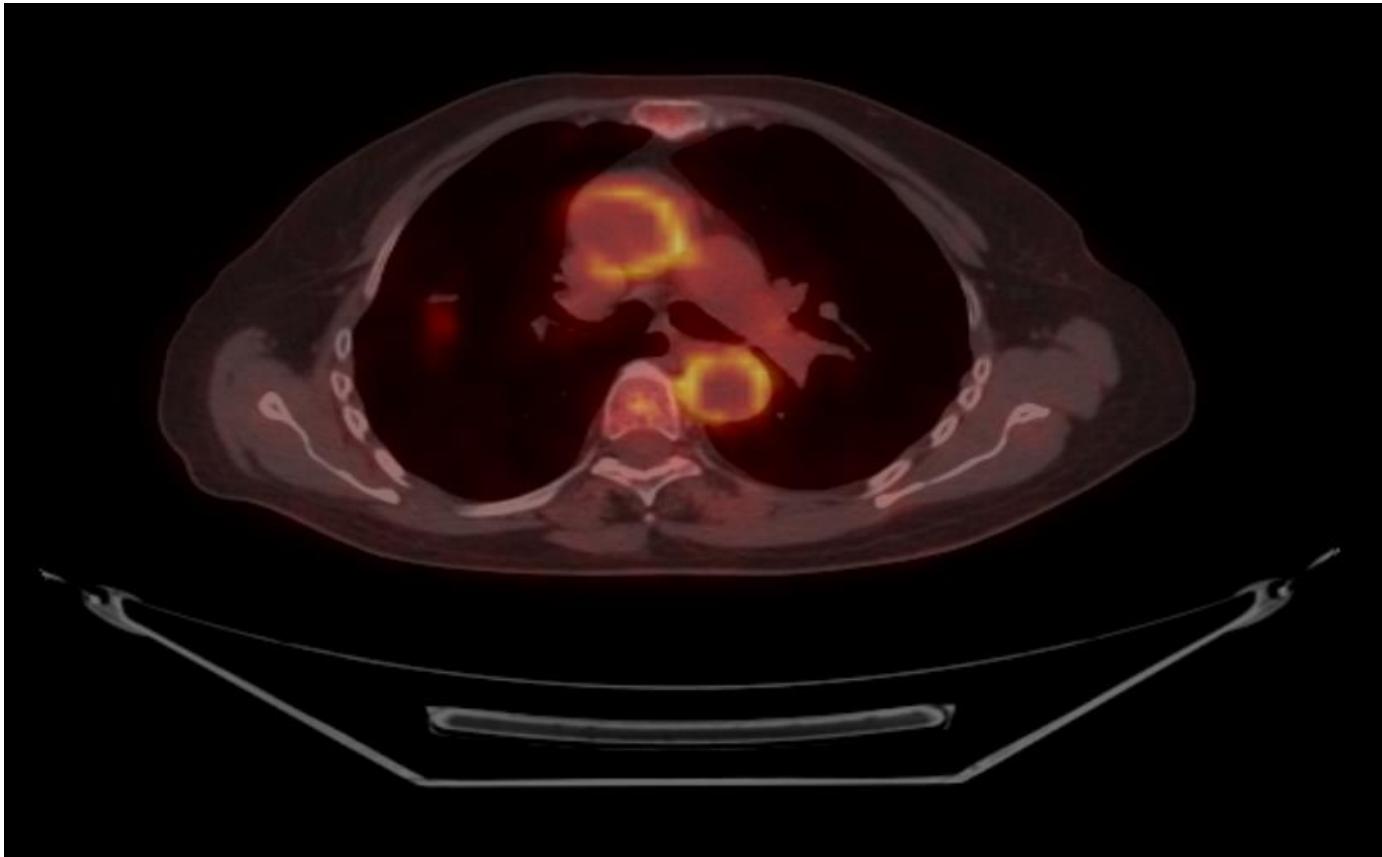
# Προσβολή της αορτής στη ΓΚΑ

**Στο ένα τέταρτο των ασθενών με ΓΚΑ προσβάλλεται η αορτή και οι μείζονες κλάδοι της. Η νόσος των μεγάλων αγγείων μπορεί αξιόπιστα να διαγνωσθεί με αξονική ή μαγνητική τομογραφία**

Computed tomographic angiography (CTA) (Panel A) shows the results of aortic-root repair and aortic-arch replacement with an “elephant trunk graft” in a 71-year-old woman who had biopsy-confirmed giant-cell arteritis. The graft terminates in the proximal descending thoracic aorta. Arrows indicate an aneurysm that is maximally dilated at the proximal descending thoracic aorta. The image was created with data from contiguous axial images reformatted in the sagittal and coronal planes. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA) (Panel B) shows the aortic arch and its branches in a 72-year-old woman with biopsy-positive giant-cell arteritis. Arrows indicate stenotic lesions in the bilateral subclavian and axillary arteries, and arrowheads indicate long-segment occlusions of the proximal brachial arteries.



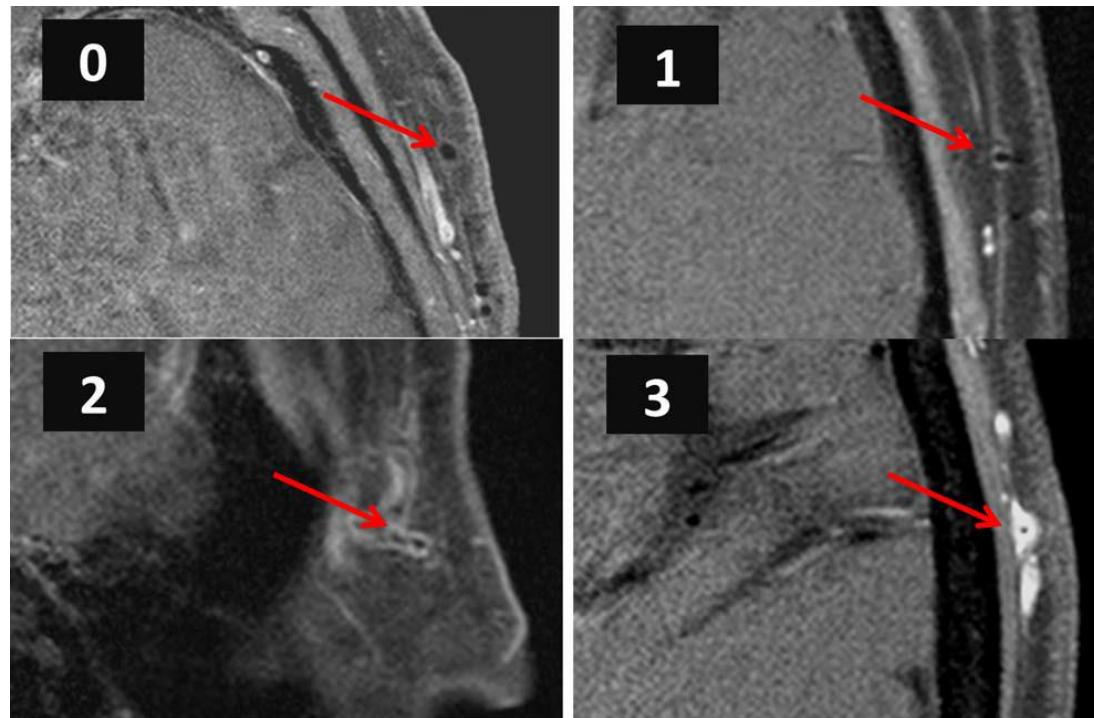
# PET CT στην ΓΚΑ: Αυξημένη πρόσληψη του FDG στο τοίχωμα της Ανιούσας και Κατιούσας Αορτής



Διαστάσεις της ανιούσας αορτής: 4.6 x 4.3 cm.

# MRI στην ΓΚΑ

High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis



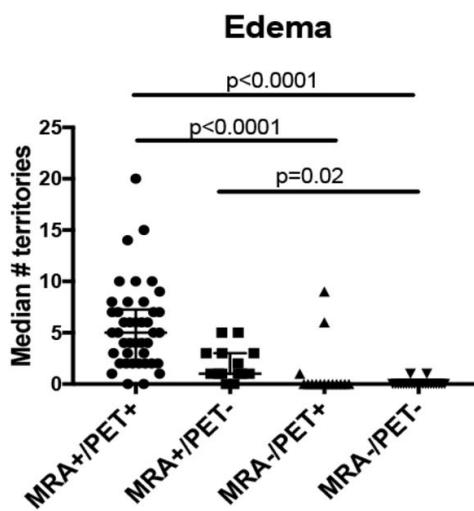
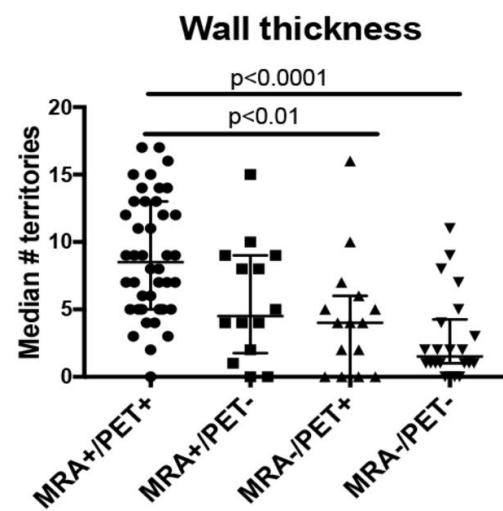
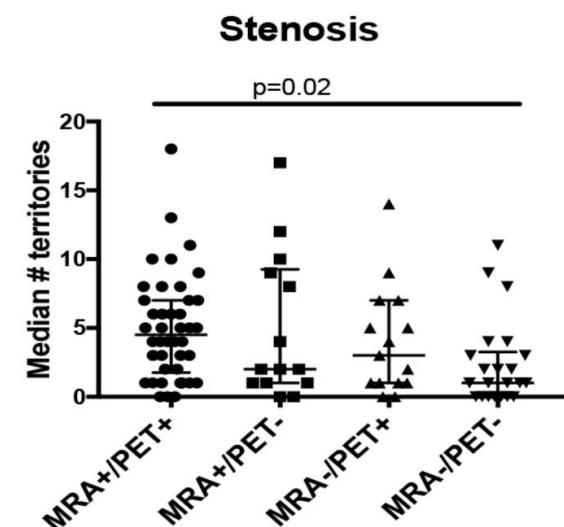
Με την βιοψία σαν τεστ αναφοράς η MRI είχε ευαισθησία 93.6% και ειδικότητα 77.9%. Η αντίστοιχη αρνητική προγνωστική αξία της MRI ήταν 98.2% και η θετική προγνωστική αξία ήταν 48.3%

Η MRI θα μπορούσε να είναι η αρχική διαγνωστική δοκιμασία στην ΓΚΑ, και η βιοψία να γίνεται μόνο σε ασθενείς με θετικά ευρήματα στην MRI

## EXTENDED REPORT

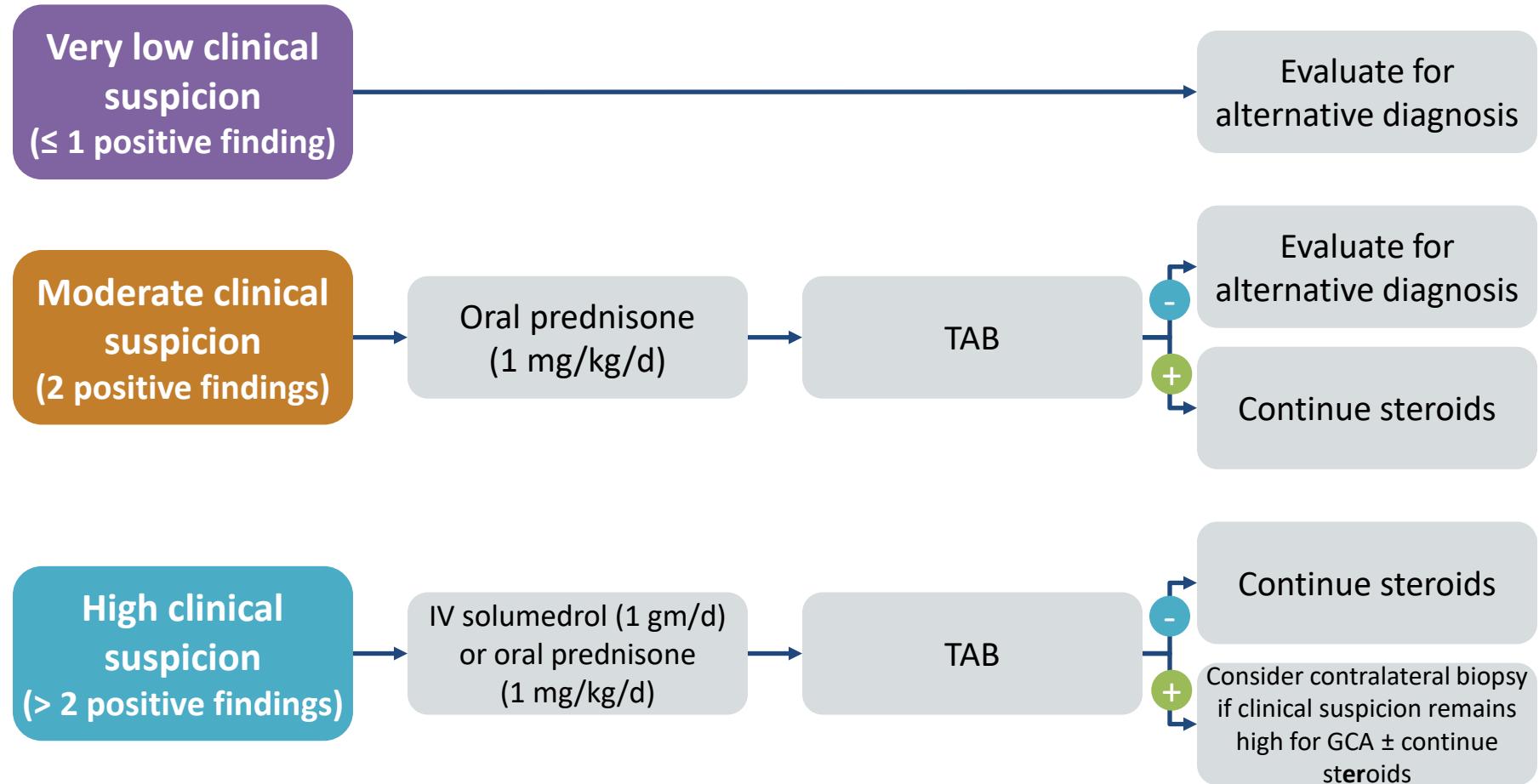
# Comparison of magnetic resonance angiography and $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis

# MRA ή PET;

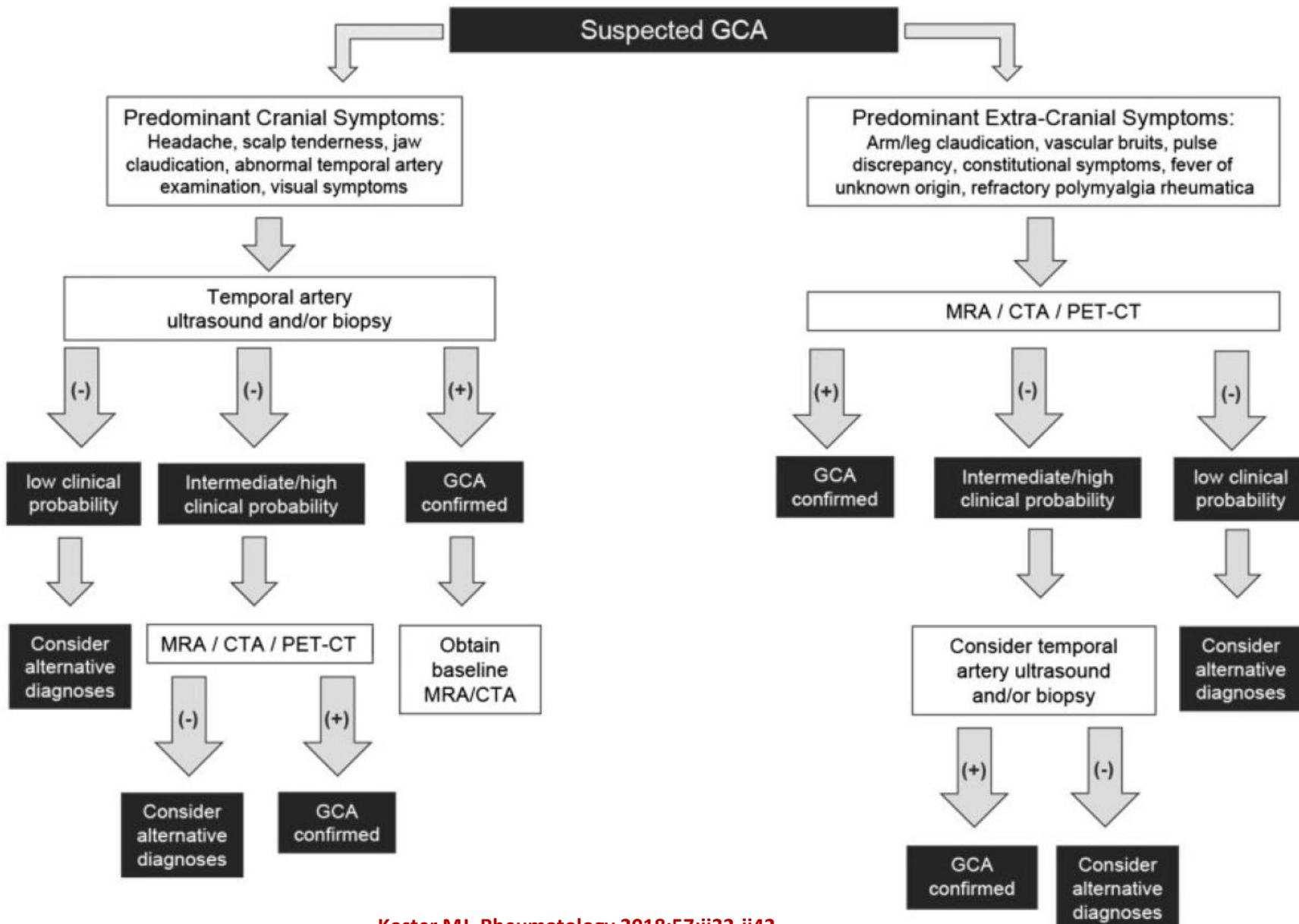
**A****B****C**

Η MRA δείχνει καλύτερα την έκταση της νόσου και το PET scan καλύτερα την ενεργότητα. Οι κλινικές και απεικονιστικές δοκιμασίες συχνά δεν παρακολουθούν την πορεία της νόσου στην αγγειότιδα των μεγάλων αγγείων.

# Διαγνωστικός αλγόριθμος για πιθανή ΓΚΑ



# Διαγνωστικός αλγόριθμος για πιθανή ΓΚΑ



# ΓΚΑ: Τι νεότερο στην κλινική εικόνα



Salvarani C, et al. N Engl J Med 347:261, 2002

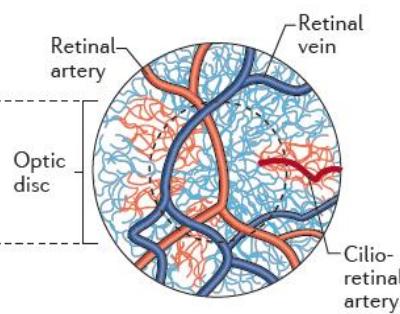
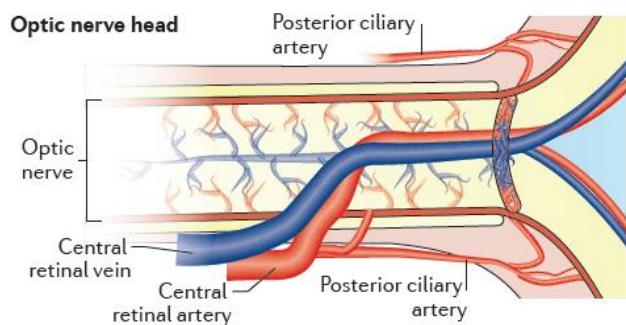
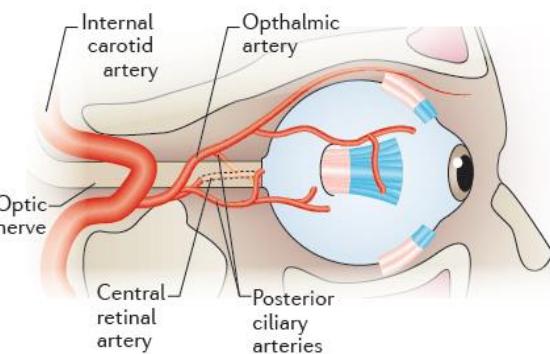
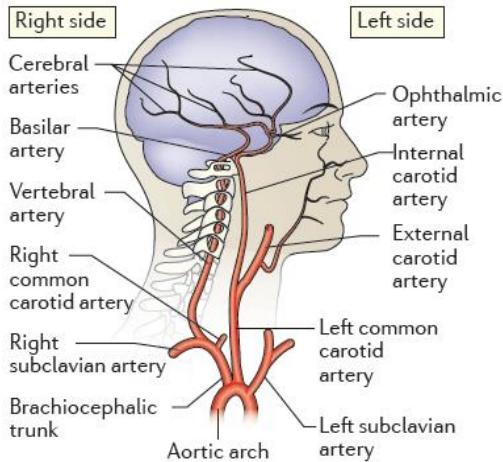
# Ισχαιμική νέκρωση στην ΓΚΑ



Akram Q, N Engl J Med. 2016 11;374(6):e6

Ιδία περίπτωσις

# Απώλεια όρασης και AEE στην ΓΚΑ



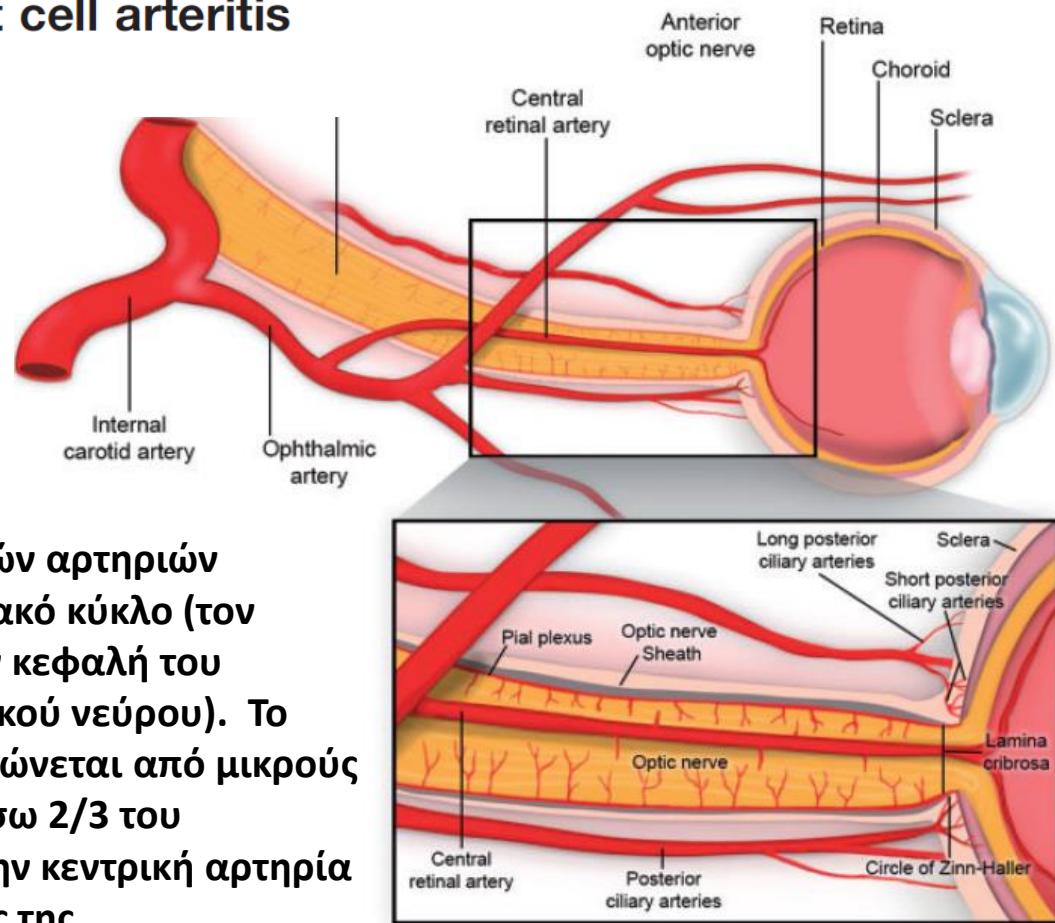
- Visual loss is the most feared manifestation of giant cell arteritis (GCA) and occurs in up to 20% of patients before glucocorticoid therapy is commenced
- Anterior ischaemic optic neuropathy (AION) owing to arteritis of the posterior ciliary arteries is the most common cause of visual loss in GCA and must be differentiated from non-arteritic AION
- Cerebrovascular accidents — stroke and transient ischaemic attack — occur in 1.5–7% of patients with GCA and are caused by stenosis or occlusion of the extradural vertebral or carotid arteries

## Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis

Ivana Vodopivec<sup>1,2</sup> and Joseph F. Rizzo III<sup>3,4</sup>

**Προσοχή στην αξιολόγηση πρόδρομων οφθαλμικών συμπτωμάτων, όπως αναφερόμενη παροδική απώλεια όρασης, οπτικές ψευδαισθήσεις και διπλωπία**

Οι βραχείς κλάδοι των οπίσθιων ακτινωτών αρτηριών δημιουργούν έναν αναστομωτικό αρτηριακό κύκλο (τον κύκλο των Zinn-Haller) που αιματώνει την κεφαλή του οπτικού νεύρου (πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου). Το οπίσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου αιματώνεται από μικρούς κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Τα έσω 2/3 του αμφιβληστροειδούς αιματώνονται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και τους κλάδους της

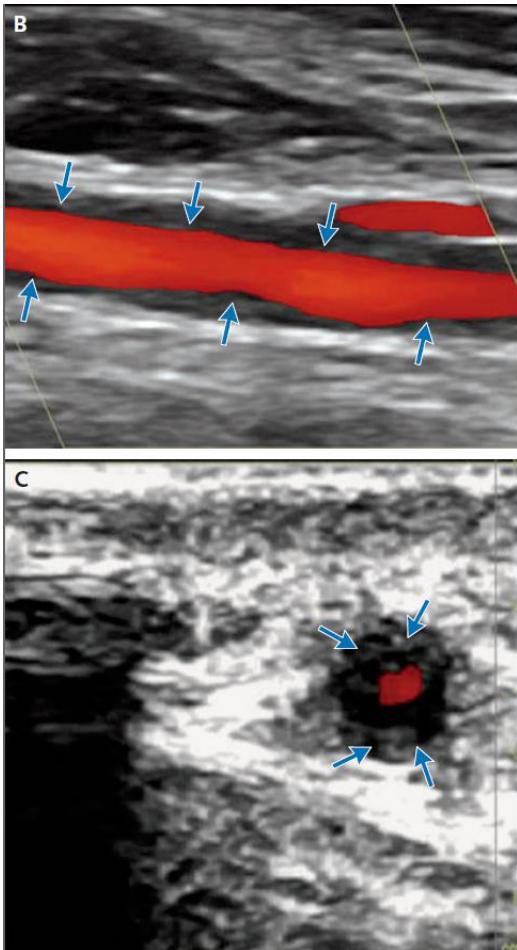


### Rheumatology key messages

- All acute ophthalmic manifestations of GCA are emergencies, given the risk of permanent visual loss.
- The importance of premonitory symptoms in GCA, including transient monocular vision loss, visual hallucinations and diplopia, is frequently unrecognized.
- High-dose glucocorticoids are the mainstay of initial treatment of GCA patients with visual symptoms.

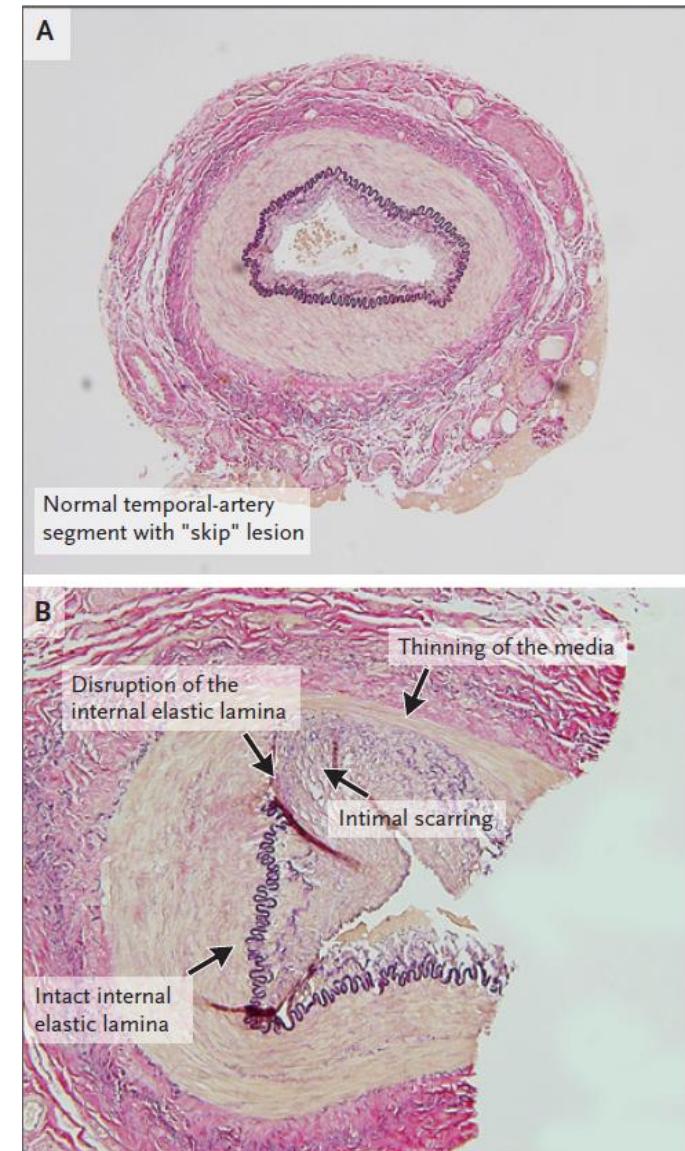
Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., Editor

## An Unusual Cause of Leg Pain



A 67-year-old woman presented to her primary care physician with leg pain. Seven weeks before presentation, she noticed a cramping sensation in the thighs and calves that developed after she had walked a couple of blocks and was relieved with rest.

Edema of the vasculitic wall with a “halo” sign (blue arrows), a finding of a dark halo around the arterial lumen on color Doppler ultrasonography



Biopsy Specimens of Normal and Abnormal Segments of the Temporal Artery

# **Chewing Gum Test for Jaw Claudication in Giant-Cell Arteritis?**

**Μπορεί να ελεγχθεί κλινικά η ύπαρξη διαλείπουσας  
χωλότητας των μασητήρων με την μάσηση τσίχλας για 3-4  
λεπτά. Ρυθμός μάσησης 1/sec**



**Kuo CH, N Engl J Med. 2016;374:1794-5**

# Η γενική αίματος στην αρχική διάγνωση της ΓΚΑ

Ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ( $>400 \times 10^9/L$ ) φαίνεται να συσχετίζεται με ύπαρξη ΓΚΑ περισσότερο και από την ΤΚΕ

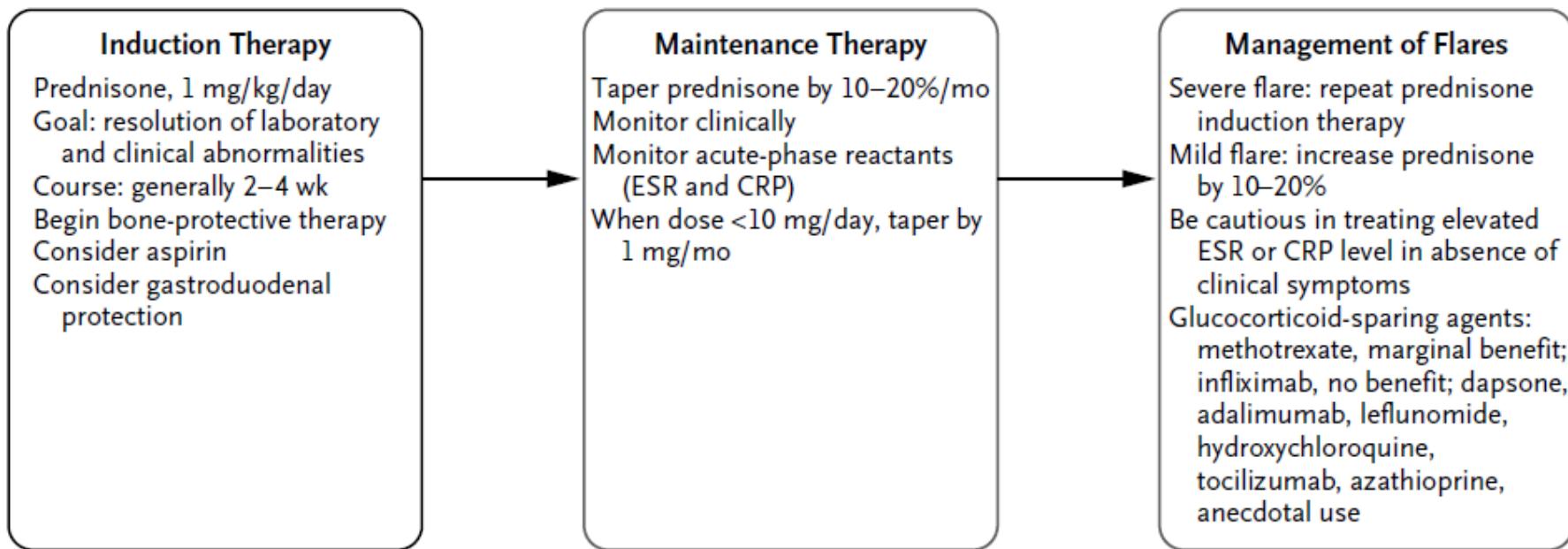
Multivariate analysis of factors associated with a positive temporal artery biopsy in 537 patients with suspected giant cell arteritis (Observations used: 347; GCA Negative: 268, GCA Positive: 79)

Variable	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	p-value
Age	1.011 (0.982-1.041)	0.465
Female Sex	1.124 (0.606-2.084)	0.710
Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) $\geq 50$ mm/hr	2.005 (1.004-4.002)	0.049
C-Reactive Protein (CRP) $\geq 24.5$ mg/L	1.587 (0.806-3.124)	0.182
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) $\geq 9.35 \times 10^9$	1.447 (0.743-2.820)	0.277
Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) $\geq 0.70 \times 10^9$	0.962 (0.480-1.926)	0.913
Platelets $\geq 400 \times 10^9$	3.187 (1.721-5.902)	<0.001

In univariate analysis high platelets (OR 4.44, p<0.001), NLR (OR 1.81, p=0.02), PLR (OR 3.25, p<0.001), CRP (OR 3.00, p<0.001), ESR (OR 3.62, p<0.001) and increased age (OR 1.03, p=0.006) were strongly associated with a positive biopsy. In multivariate modelling only high platelets (p<0.001) and ESR (p=0.049) maintained significance

**Τι νεότερο στην θεραπεία της ΓΚΑ**

# Θεραπευτική προσέγγιση στην ΓΚΑ

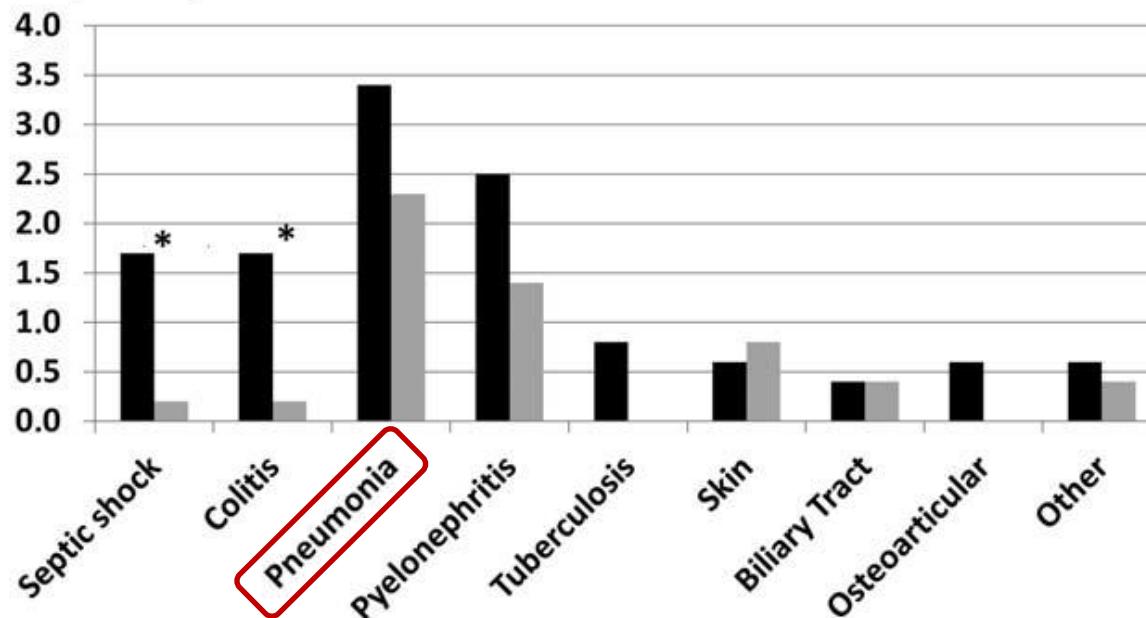


# Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis

A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study

Λοιμώξεις στην ΓΚΑ

Per 100 patient-years



Incidence rate ratio 2.1, incidence rate 11.1/100 patient-years in patients with GCA versus 5.9/100 patient-years in controls). Specifically, septic shock and infectious colitis were more frequent among the patients with GCA. Mortality caused by infections was higher in patients with GCA compared to controls ( $P < 0.0001$  by log rank test).

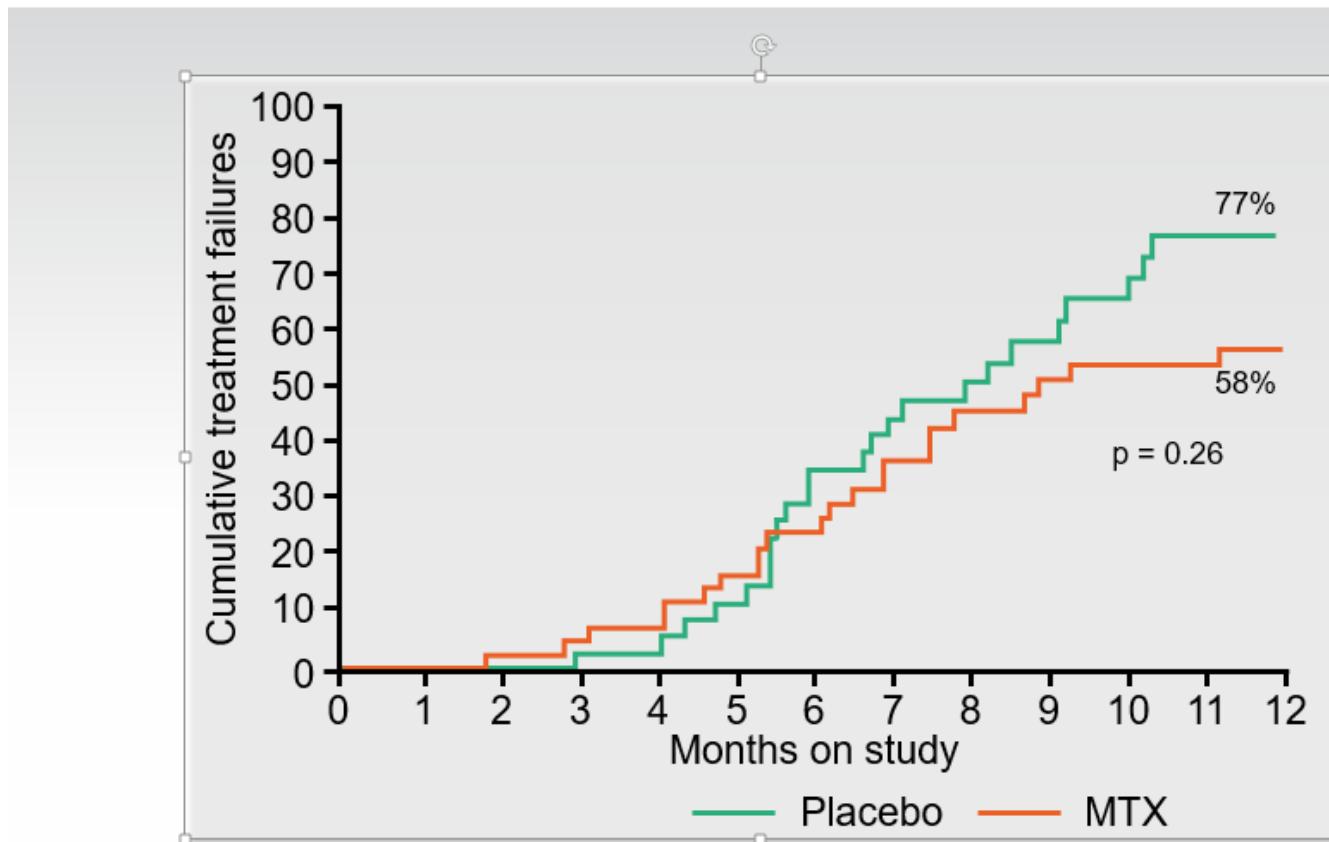
# Methotrexate στην ΓΚΑ

- Hoffman et al. Arthritis Rheum. 2002 May;46(5):1309-18.
  - No benefit of adding methotrexate to steroids
- Jover et al. Ann Intern Med 2001;134:106-114.
  - MTX + corticosteroids > corticosteroids alone
  - 42 patients, 21 per group
  - > or = 1 relapse: 45% vs. 84% (NNT 3)
  - > or = 2 relapses: 10% vs. 47% (NNT 3)
- Spiera et al. Clin Exp Rheumatol 2001 Sep Oct;19(5):495-501.
  - No benefit of adding MTX to corticosteroids

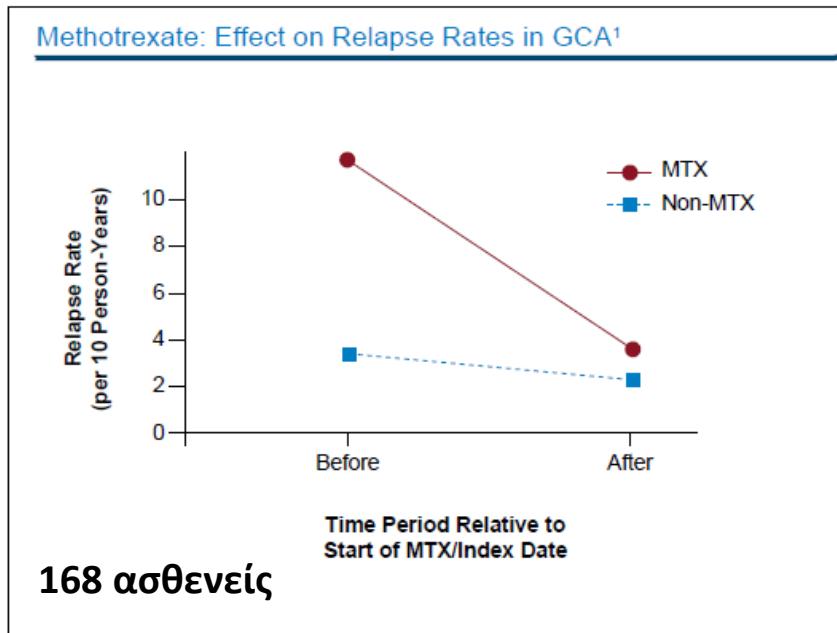
A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled  
Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for  
Giant Cell Arteritis

Gary S. Hoffman,<sup>1</sup> Maria C. Cid,<sup>2</sup> David B. Hellmann,<sup>3</sup> Loic Guillemin,<sup>4</sup> John H. Stone,<sup>3</sup>

**Αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα της ΜΤΧ στην ΓΚΑ**



# ΜΤΧ στην ΓΚΑ: πρόσφατα δεδομένα



1. Koster M et al. ACR/ARHP 2016. Abstract 861.

A total of 84 patients with GCA receiving methotrexate were identified and compared to 84 patients with GCA receiving only prednisone. Prior to methotrexate initiation, the observed relapse rate was 11.8 relapses per 10 person-years. This decreased to 3.69 relapses per 10 [person]-years following the initiation of methotrexate, a rate ratio of 0.31. In the control group, the relapse rate was 3.42 relapses per 10 [person]-years before the index date, and 2.27 relapses per 10 person-years following the index date, a rate ratio of 0.66.

John H. Stone, Highlights ACR 2016

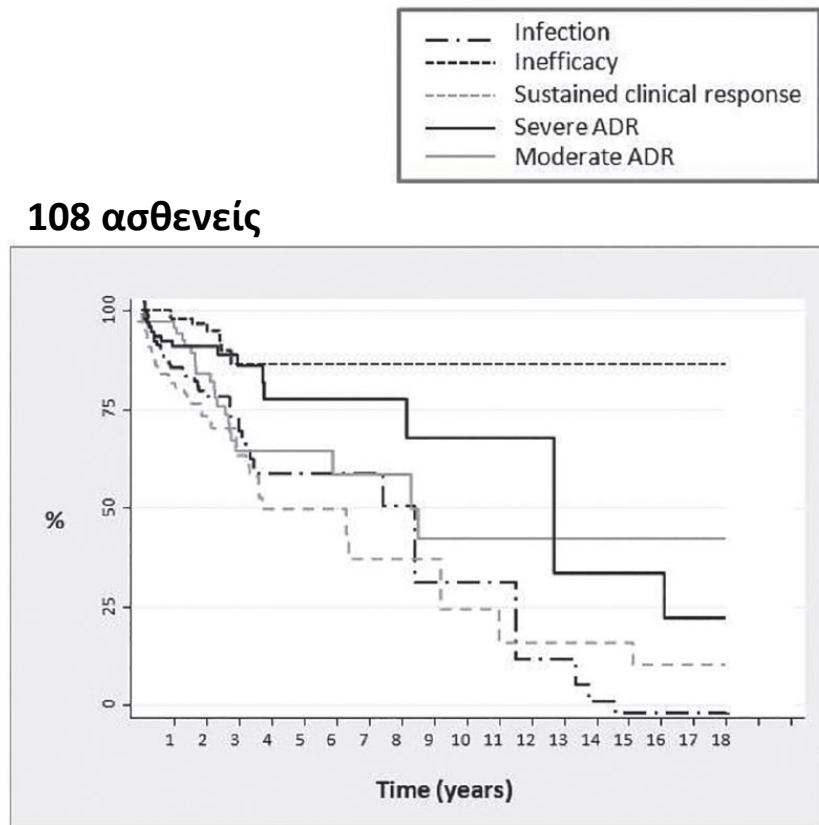
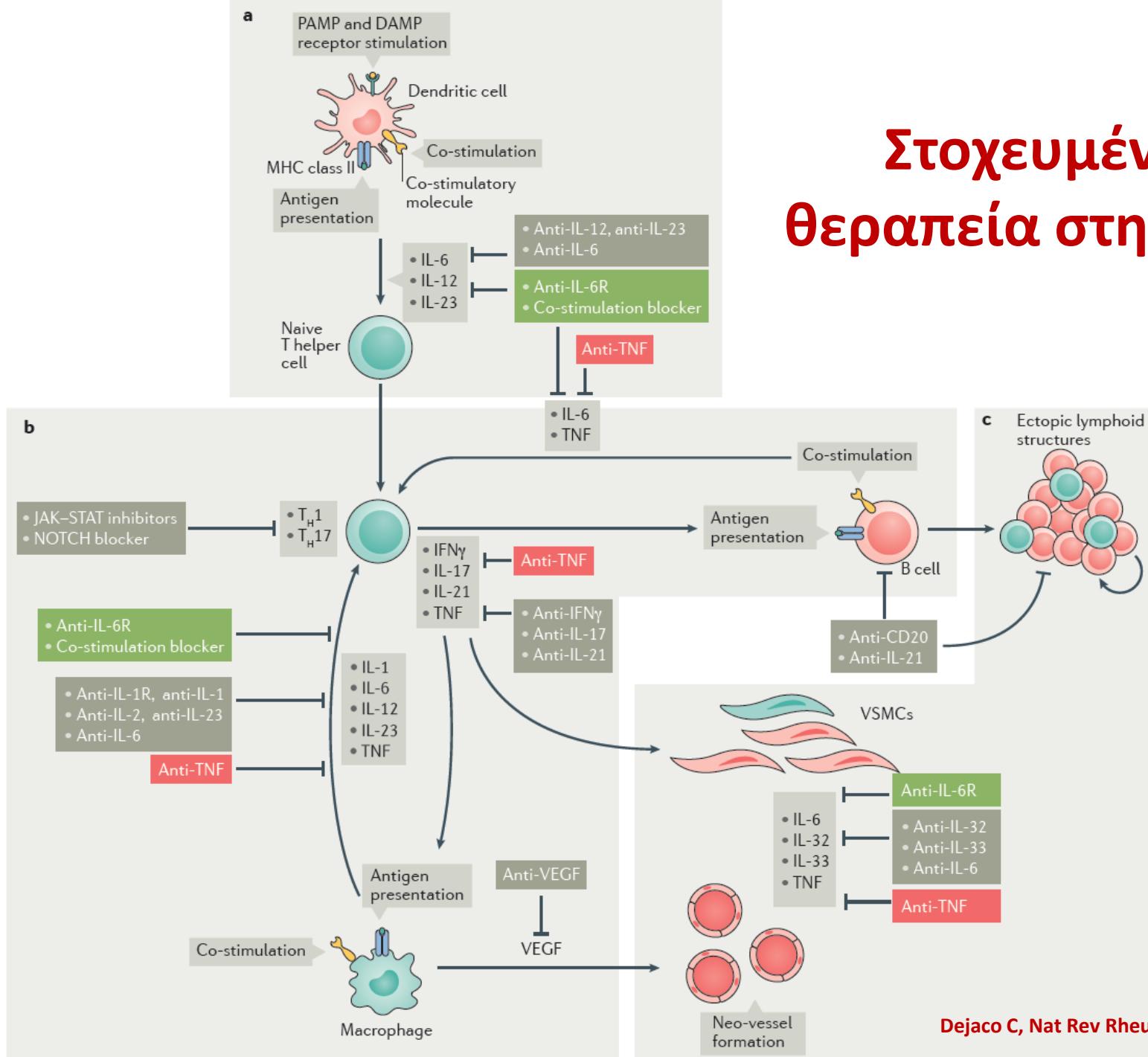


Fig. 2. Kaplan-Meier failure estimate curves, by the main causes of MTX discontinuation.

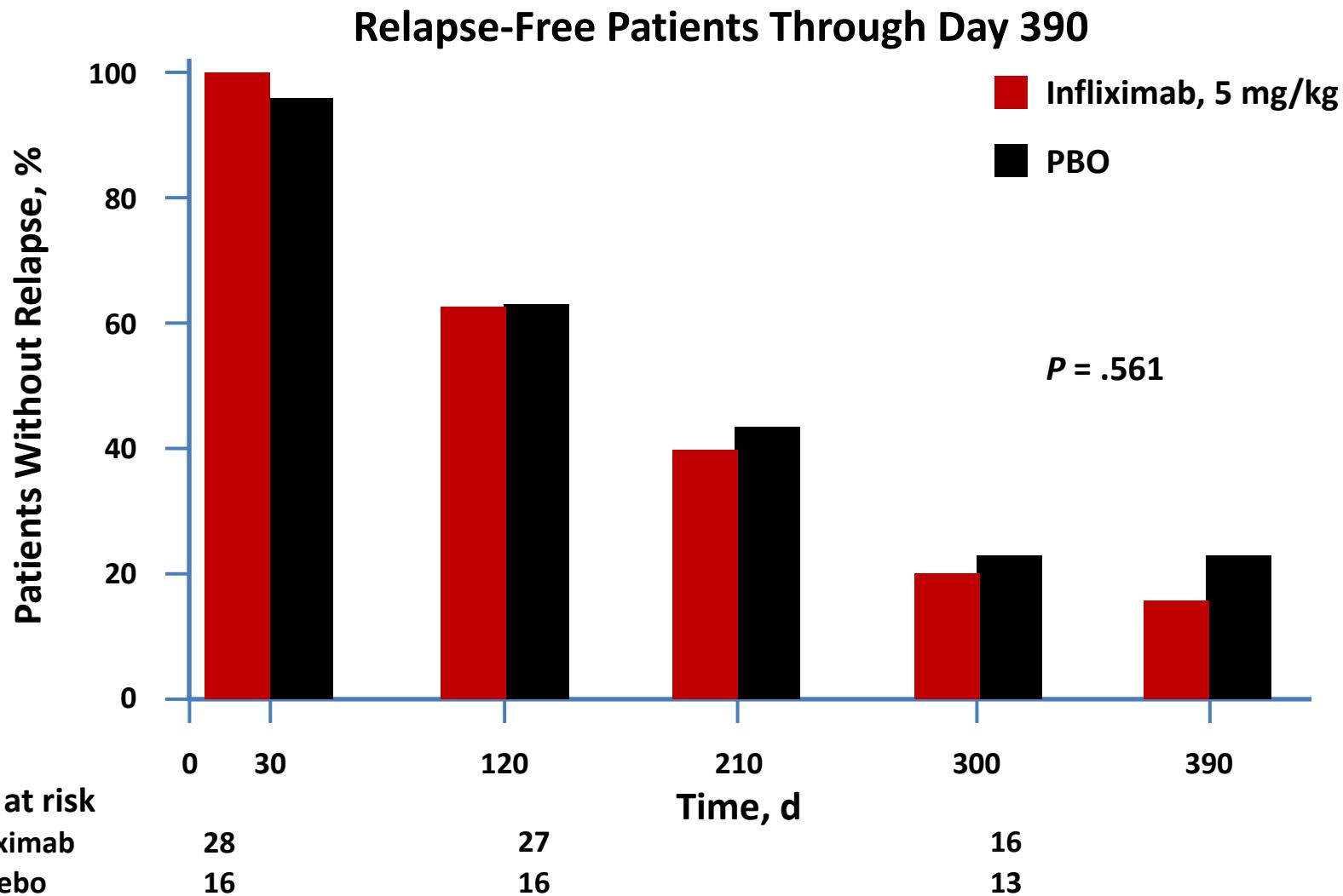
While the incidence of ADRs is elevated, most of them were reversible without severe clinical impact. Therefore, it seems that MTX is a safe drug in the treatment of GCA. Moreover, we also want to highlight the lower incidence of discontinuations due to inefficiency compared to the discontinuations due to sustained clinical response.

Leon L, Clin Exp Rheumatol. Clin Exp Rheumatol 2017;35 Suppl 103:165-170

# Στοχευμένη θεραπεία στην ΓΚΑ



# Infliximab στην ΓΚΑ



# Στοχευμένη Θεραπεία στην ΓΚΑ

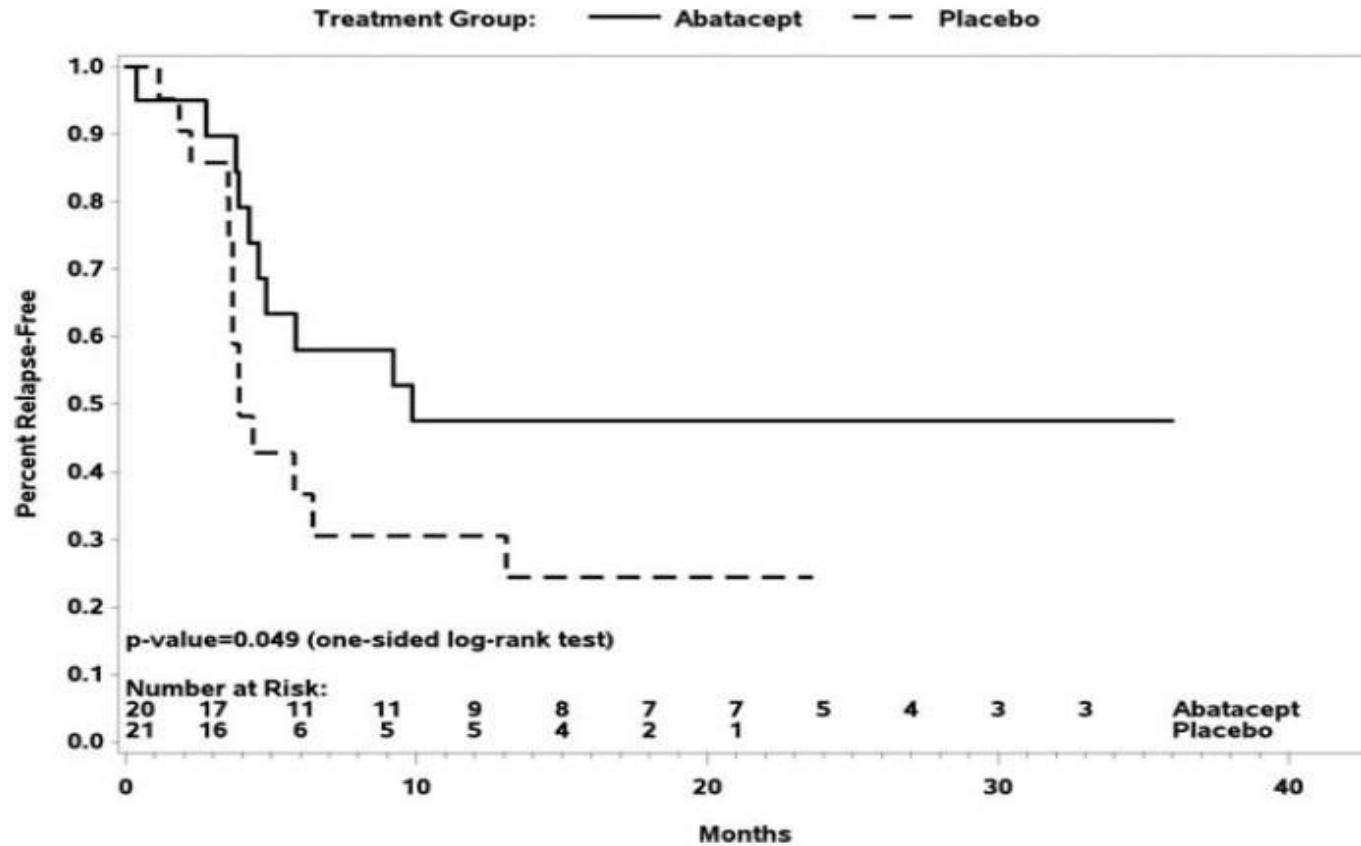
- Ευρίσκεται σε εξέλιξη RCT με αγωγή anti-IL-12/23 ([clinicaltrials.gov #NCT02955147](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955147))
- Ευρίσκεται σε εξέλιξη RCT με αγωγή με baricitinib ([clinicaltrials.gov #NCT03026504](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03026504))
- Το tofacitinib, έχει επίσης βελτιώσει την αγγειακή φλεγμονή σε πειραματικό μοντέλο ΓΚΑ
- Το anakinra (IL-1RA) έχει δείξει καλά αποτέλασμα σε case series ασθενών με ΓΚΑ και θα ξεκινήσει RCT ([clinicaltrials.gov #NCT02902731](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902731))
- Η αγωγή με CTLA4-Ig έχει δείξει καλά αποτελέσματα στην διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ΓΚΑ

# Abatacept στην ΓΚΑ

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY  
Vol. 69, No. 4, April 2017, pp 837-845  
DOI 10.1002/art.40064  
© 2017, American College of Rheumatology

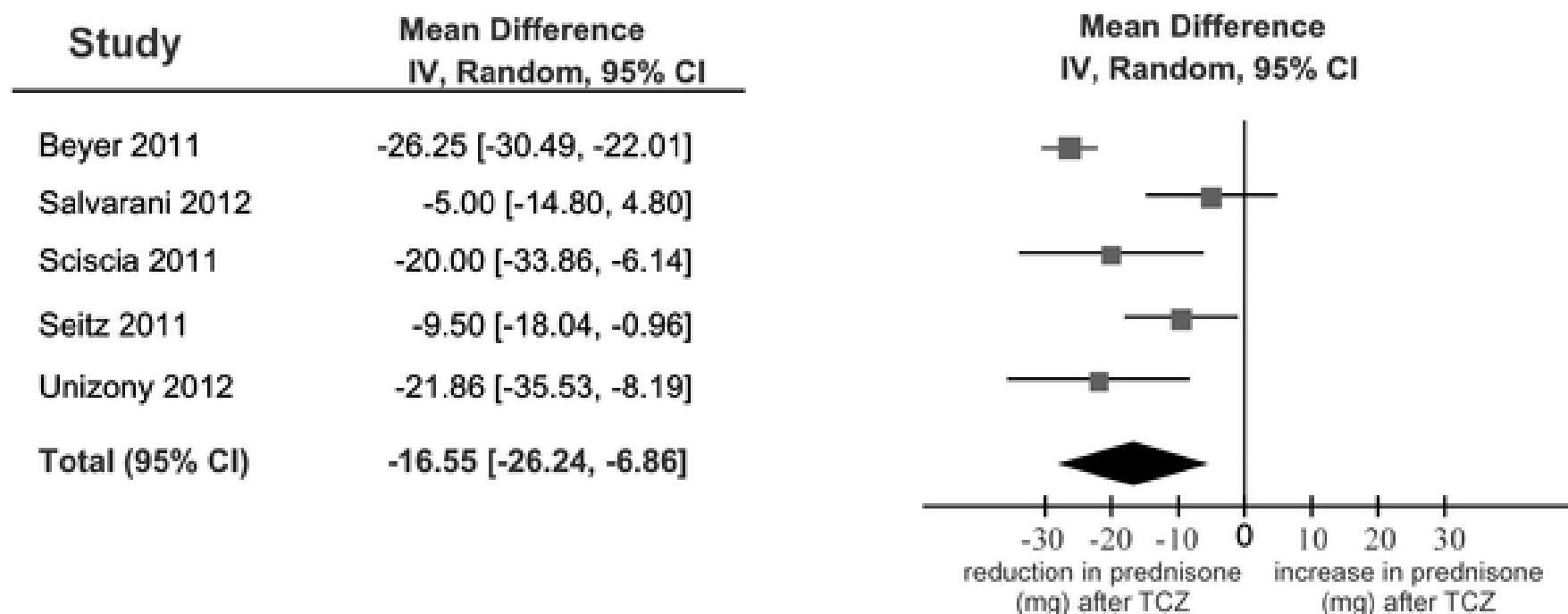
A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig)  
for the Treatment of Giant Cell Arteritis

Arg,<sup>3</sup> Nader Khalidi,<sup>4</sup>  
Ind,<sup>8</sup> Michael Weisman,<sup>9</sup>  
Carol A. McAlear,<sup>11</sup>  
Dn,<sup>8</sup> Lindsay J. Forbess,<sup>9</sup>  
Peter A. Merkel,<sup>11</sup>  
um



**Figure 3.** Relapse-free survival rates following randomization.

**Figure 2. Meta-analysis plot of prednisone mean differences (mg) for GCA patients treated with TCZ from case series.**



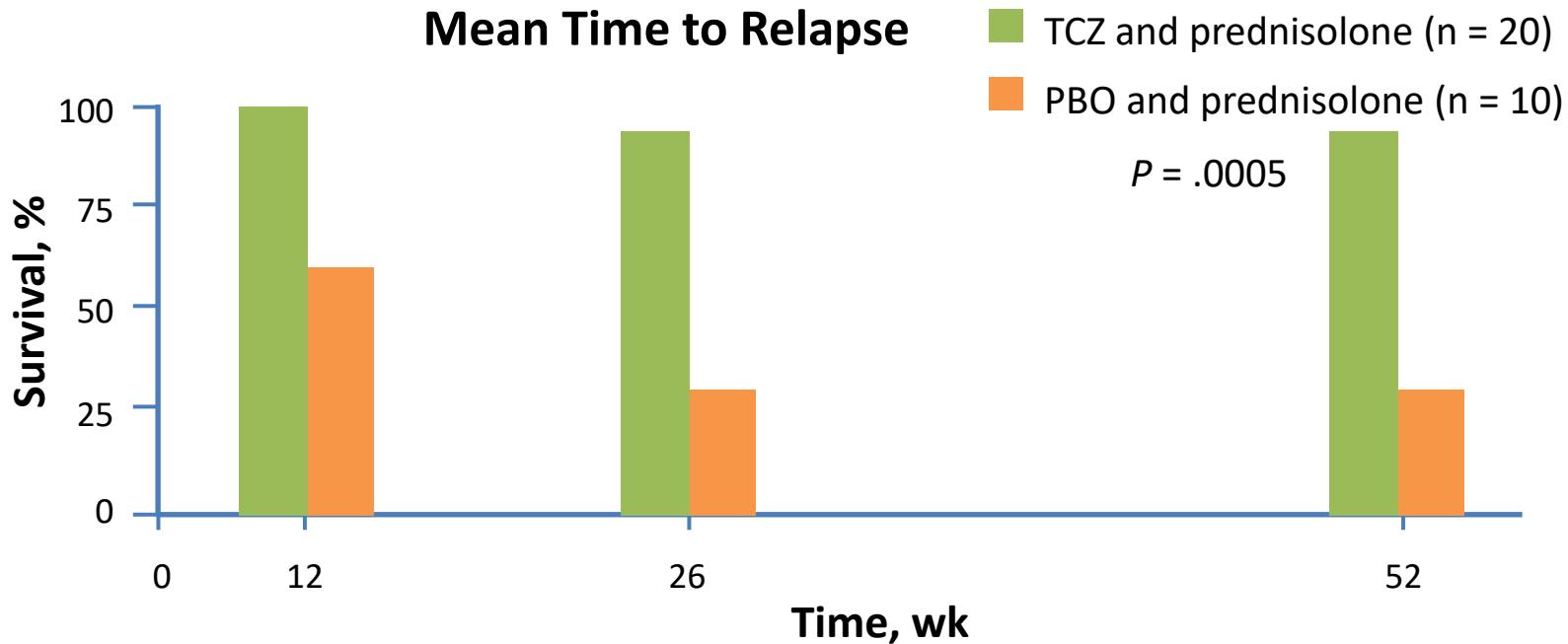
Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 95.24$ ;  $\text{Chi}^2 = 23.07$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.0001$ );  $I^2 = 83\%$

Test for overall effect:  $Z = 3.35$  ( $P = 0.0008$ )

Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E (2014) The Role of Biological Agents in the Management of Large Vessel Vasculitis (LVV): A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE 9(12): e115026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115026>  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115026>

# Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- 20 patients: TCZ and prednisolone
- 10 patients: PBO and prednisolone
- 16 (80%) in the TCZ group and 7 (70%) in the PBO and prednisolone group had new-onset GCA



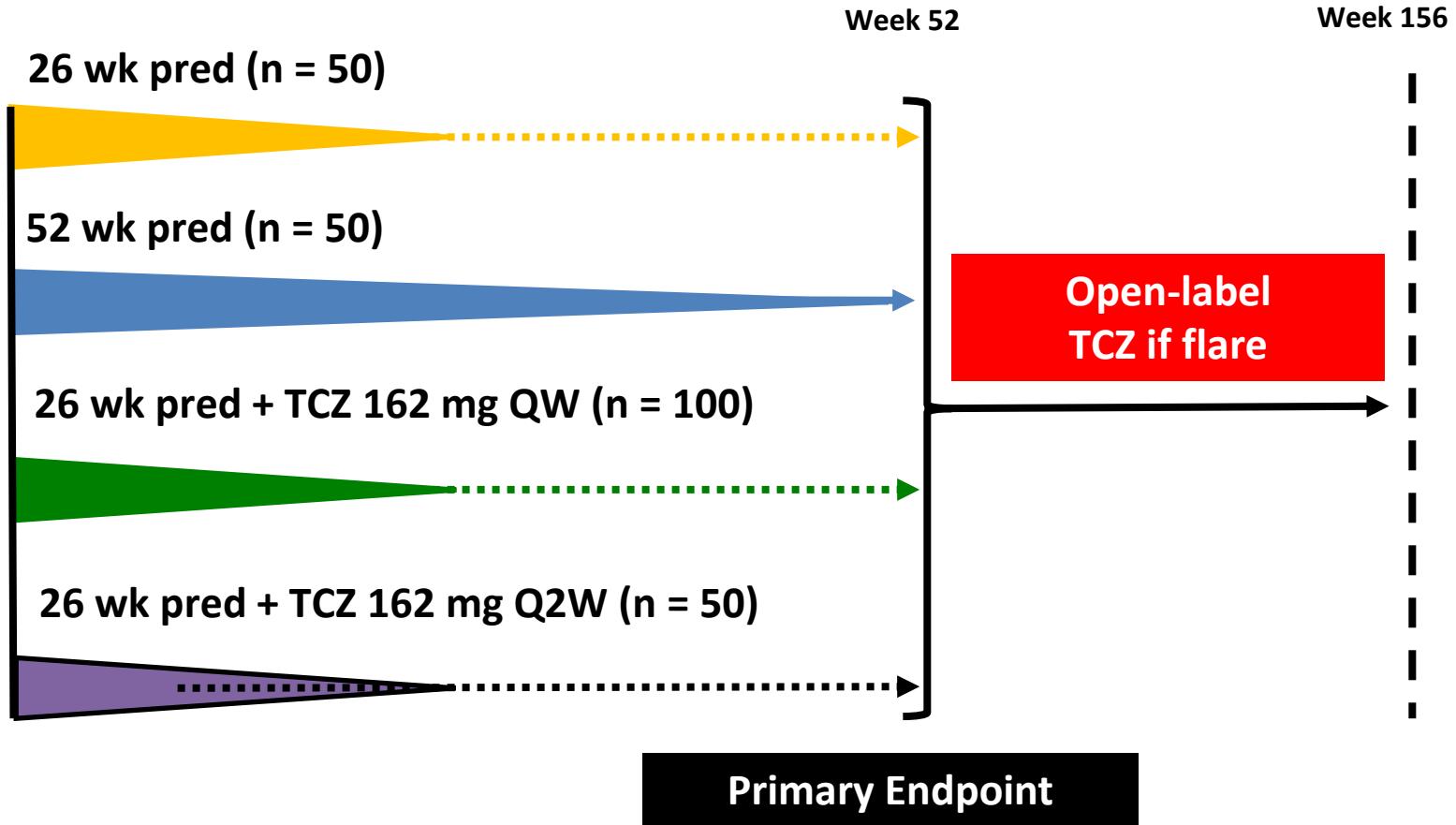
# Tocilizumab σε ΓΚΑ

## Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

**Table 1.** Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	Tocilizumab Weekly (N=100)	Tocilizumab Every Other Week (N=50)	Placebo + 26-Wk Taper (N=50)	Placebo + 52-Wk Taper (N=51)
Age — yr	69.5±8.5	69.4±8.2	69.3±8.1	67.8±7.7
Female sex — no. (%)	78 (78)	35 (70)	38 (76)	37 (73)
Race — no. (%)†				
Asian	0	1 (2)	0	0
Black	1 (1)	0	0	2 (4)
Other	1 (1)	1 (2)	0	0
White	97 (97)	47 (94)	50 (100)	49 (96)
Unknown	1 (1)	1 (2)	0	0
Weight — kg	69.8±13.8	70.8±16.1	70.1±15.8	73.1±15.3
Body-mass index‡	26.0±4.4	26.0±6.2	25.7±4.5	25.8±4.1
Giant-cell arteritis — no. (%)				
Newly diagnosed	47 (47)	26 (52)	23 (46)	23 (45)
Relapsing	53 (53)	24 (48)	27 (54)	28 (55)
Prednisone dose — no. (%)				
≤30 mg/day	52 (52)	25 (50)	27 (54)	26 (51)
>30 mg/day	48 (48)	25 (50)	23 (46)	25 (49)
Disease duration — days	307±564	258±501	365±570	255±436
Cranial signs or symptoms — no. (%)§	78 (78)	41 (82)	40 (80)	40 (78)
Symptoms of polymyalgia rheumatica — no. (%)¶	59 (59)	32 (64)	30 (60)	35 (69)
Erythrocyte sedimentation rate — mm/hr	24.6±18.7	20.8±18.1	28.8±25.4	24.2±18.2
Diagnosis — no.				
By means of positive temporal-artery biopsy	57 (57)	34 (68)	36 (72)	29 (57)
By means of positive imaging	50 (50)	23 (46)	19 (38)	23 (45)

# Tocilizumab σε ΓΚΑ – 4 ομάδες ασθενών



pred, prednisone; QW, every week; Q2W, every 2 weeks; TCZ, tocilizumab; wk, weeks.

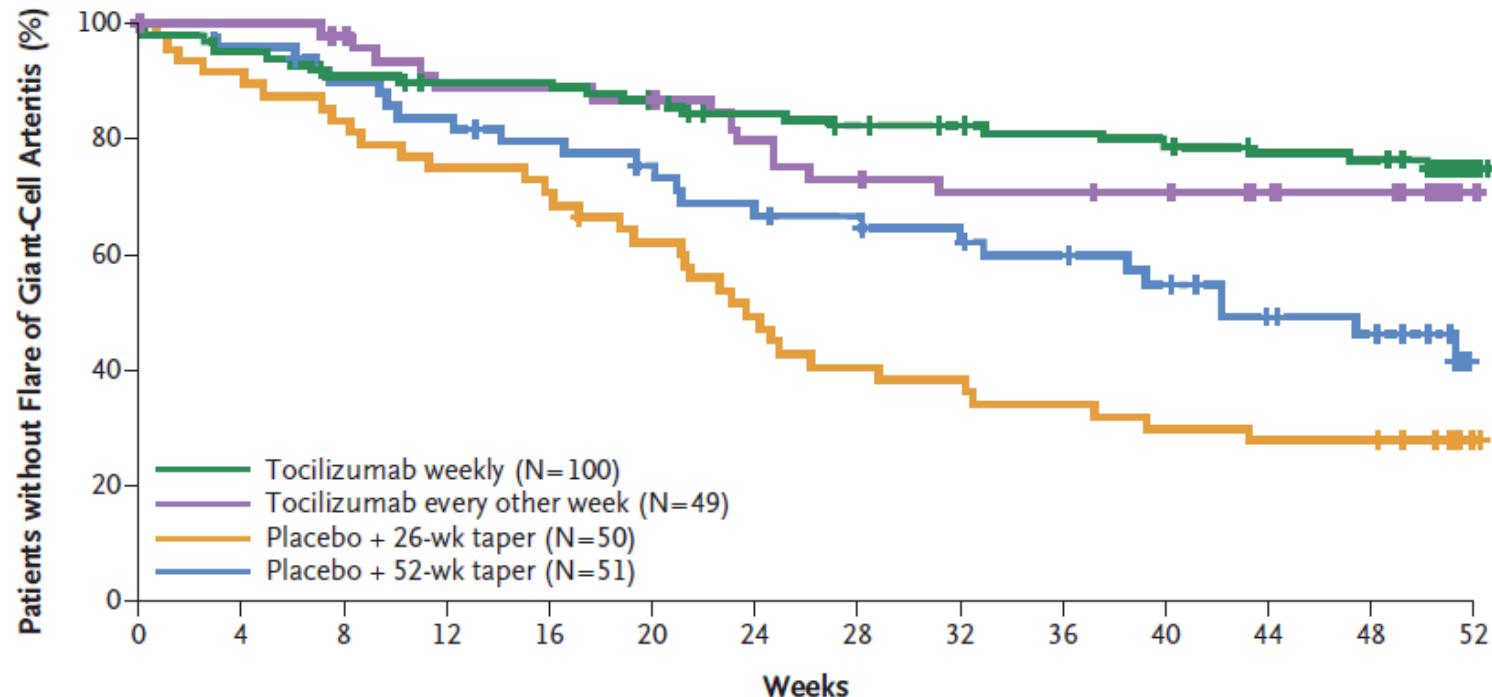
Stone JH, N Engl J Med 2017;377:317-28

# Tocilizumab σε ΓΚΑ: Αξιολόγηση του αποτελέσματος

- Έξαρση: υποτροπή σημείων ή συμπτωμάτων της ΓΚΑ και/ή ΤΚΕ  $\geq 30$  mm/h που να αποδίδεται στην ΓΚΑ
  - Αύξηση της δόση της κορτιζόνης
- Ύφεση: απουσία έξαρσης και φυσιολογική CRP
  - Οι ασθενείς δεν θεωρήθηκαν σε ύφεση εάν η CRP ήταν  $\geq 1$  mg/dL σε δύο διαδοχικές επισκέψεις
- Διατήρηση ύφεσης: ύφεση από εβδομάδα 12 στην εβδομάδα 52
  - Οι ασθενείς έπρεπε να μείνουν στο σχήμα μείωσης της κορτιζόνης σύμφωνα με το πρωτόκολο

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

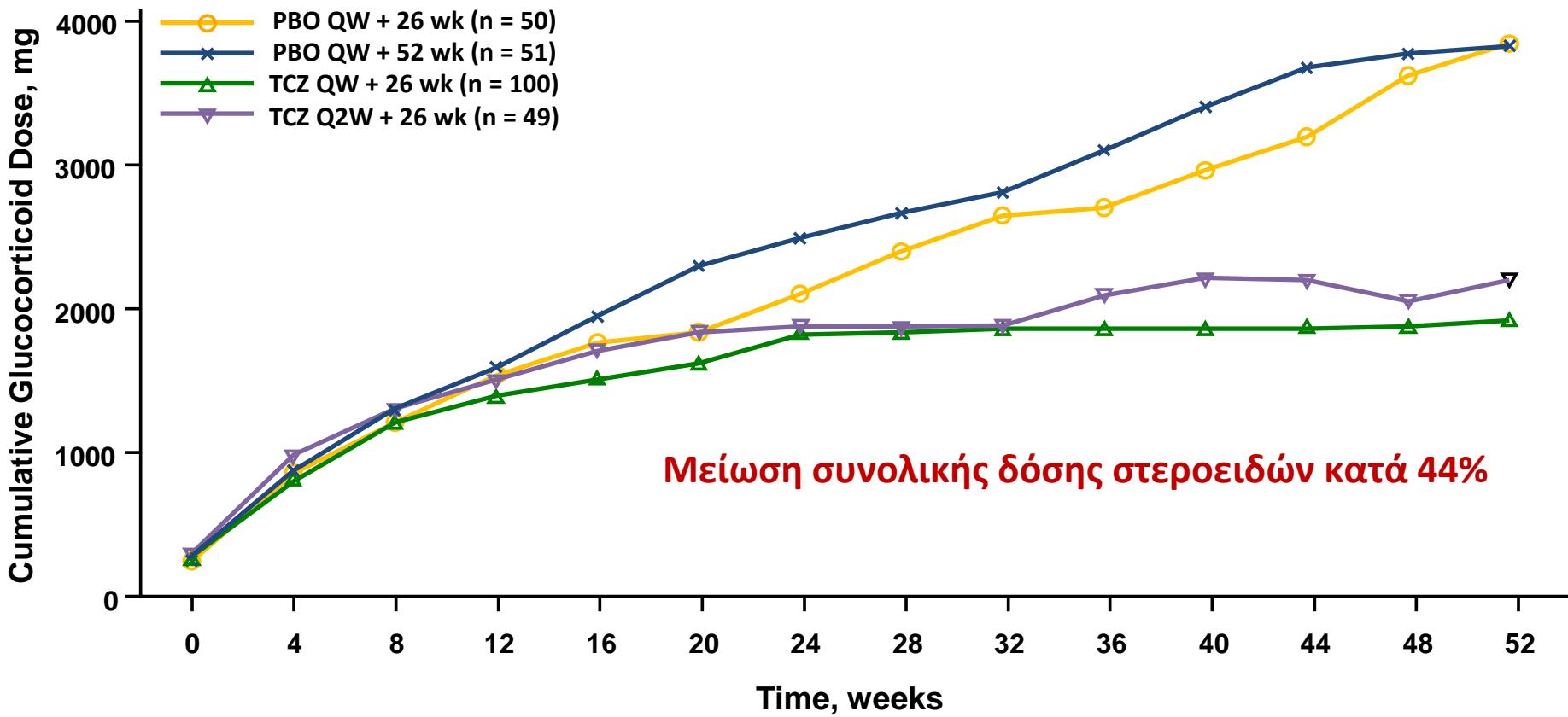
# Tocilizumab σε ΓΚΑ



## No. at Risk

	100	93	88	85	85	81	77	74	71	69	67	64	63	5
Tocilizumab weekly	100	93	88	85	85	81	77	74	71	69	67	64	63	5
Tocilizumab every other week	49	47	45	40	40	39	35	32	30	30	29	26	24	2
Placebo + 26-wk taper	50	44	40	36	34	29	23	19	18	16	14	13	13	3
Placebo + 52-wk taper	51	48	44	41	38	35	32	30	28	25	22	17	15	0

# Η χρήση του TCZ είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της συνολικής δόσης κορτικοειδών



### Mortality in Patients with Giant Cell Arteritis: A Cohort Study in UK Primary Care

Lin Li✉, Tuhina Neogi, Susan Jick

First published: 6 February 2018 | <https://doi.org/10.1002/acr.23538>

**Χρησιμοποιώντας το ιστορικό 9778 νέων ασθενών με ΓΚΑ από τη βάση δεδομένων του UK από το 1990-2014 διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΓΚΑ είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση (HR=1.51), αλλά όχι 5 έτη μετά τη διάγνωση της ΓΚΑ. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε άτομα <65 ετών**

# Θάνατος από ΓΚΑ

Ασθενής 82 ετών με κεφαλαλγία,  
δακρύρροια

## Αρχική θεραπεία

iv Methylprednisolone\* 1g x 3d, then  
iv Prednisolone 75mg/d x 7d, then  
tb Methylprednisolone 16mg x 3 (2-1-0)  
tb Salospir 100mg/day



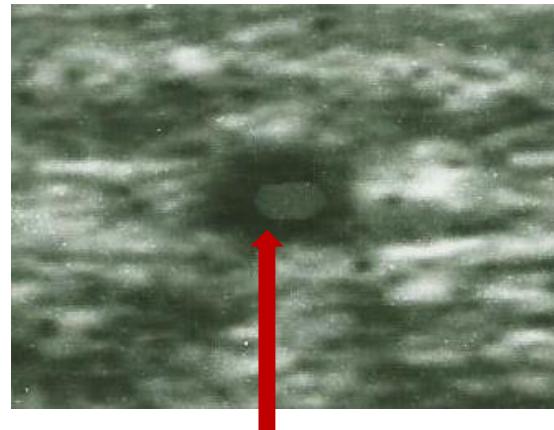
Ο ασθενής ανέπτυξε σοβαρή μυοπάθεια από την κορτιζόνη, σε σημείο κλινοστατισμού, παρά τη μείωση της δόσης και την έναρξη MTX 15mg/week. Στη συνέχεια, παρουσίασε πνευμονία, για την οποία χρειάστηκε να τεθεί λινεζολίδη, που προκάλεσε βαριά ουδετεροπενία, και ο ασθενής κατέληξε από σήψη.

Με τα σημερινά δεδομένα θα μπορούσε να είχε χορηγηθεί RoActemra

# Παράδειγμα Fast-track αντιμετώπισης στην ΓΚΑ

- Ασθενής ηλικίας 64 ετών προσέρχεται στο νοσοκομείο την 24/4/18, με αμφοτερόπλευρη κροταφική κεφαλαλγία από 10μερου, με σταδιακή επιδείνωση και εμφάνιση δακρύρροιας δεξιά από 4ημέρου. Η κεφαλαλγία είναι τόσο έντονη που αναφέρει ότι έχει κοιμηθεί μόνον 4 ώρες αθροιστικά τις τελευταίες 4 μέρες
- Γίνεται άμεσα υ/χο κροταφικών και διαπιστώνεται εικόνα ΓΚΑ, οπότε τίθεται σε αγωγή με Solumedrol 40mg 1x2 iv. Δύο ώρες μετά την έγχυση αναφέρει σημαντική βελτίωση και την επόμενη μέρα πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων
- TKE= 57, CRP= 36mg/L
- Βιοψία έγινε δύο μέρες αργότερα

Παρειακός κλάδος δεξιάς κροταφικής (εγκάρσια τομή)



Σημείο της άλω



## Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Bigger is not always better

Marios Papadakis <sup>a,\*</sup>, Sarantos Kaptanis <sup>b</sup>, Aikaterini Kokkori-Steinbrecher <sup>c</sup>,  
Nikolaos Floros <sup>d</sup>, Frauke Schuster <sup>a</sup>, Gunnar Hübner <sup>a</sup>

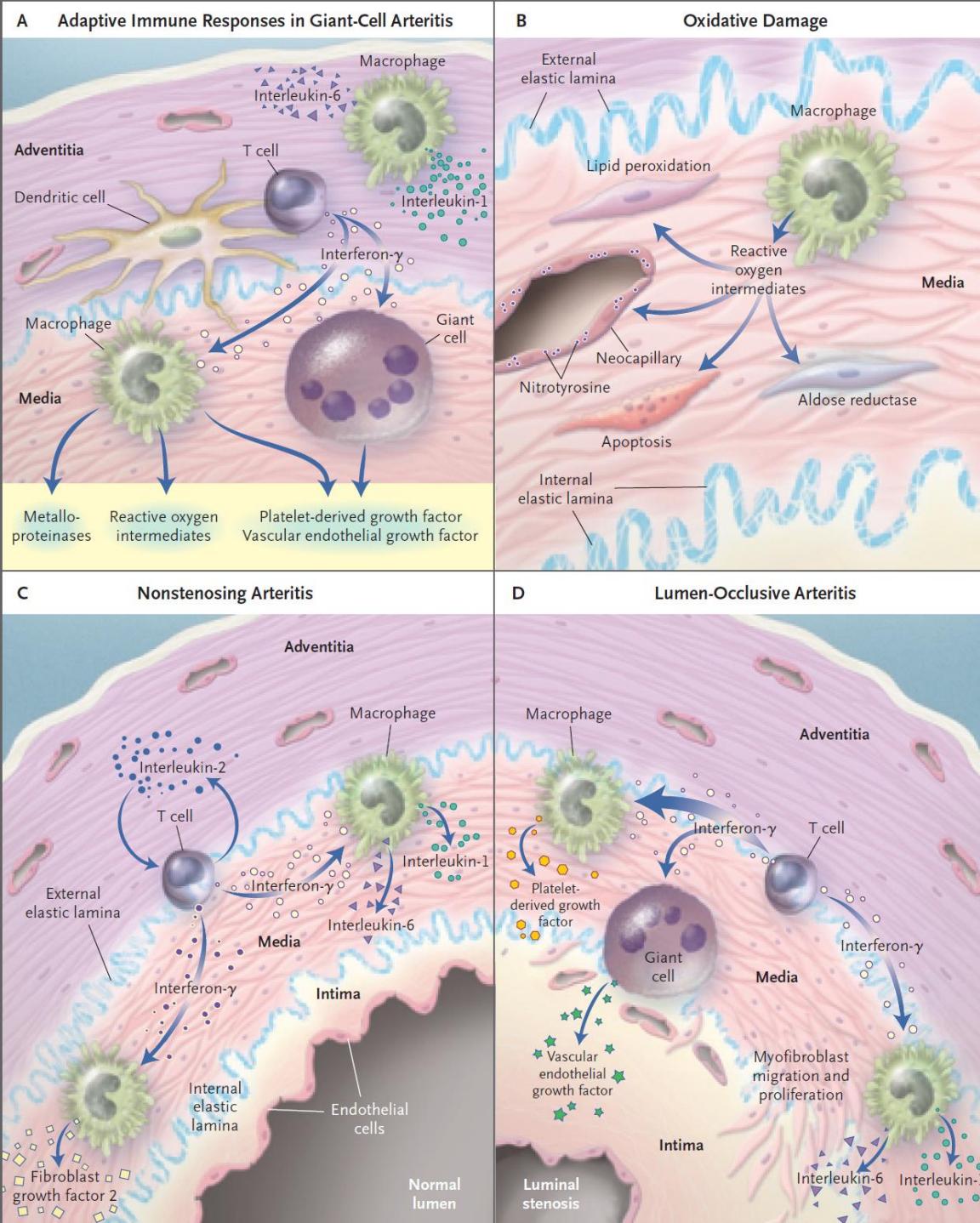
**Η British Society of Rheumatology (BSR) συνιστά ελάχιστο μήκος αγγείου για βιοψία 10 mm και ιδανικό μήκος 20 mm**

The total sample consisted of 116 patients with a mean age of 76.1 (SD 7.7) years. Mean specimen length post-fixation was 0.94 cm (SD 0.49). The TAB(+) group consisted of 64 patients (55.2%). The specimen length was comparable in the two groups (0.96 cm vs 0.91 cm, p=0.581). Twenty six TAB(+) patients (41%) had a post-fixation specimen longer than 1 cm, comparable with the respective percentage in the TAB(-) group (42%, p=1). All laboratory tests performed were statistically significantly different in the two groups.

**Συμπέρασμα:** Συμπεραίνουμε ότι το μήκος της βιοψίας της KA δεν αντιστοιχεί με την αξιοπιστία της διάγνωσης σε ασθενείς με κλινική υποψία για ΓΚΑ

# Συμπεράσματα

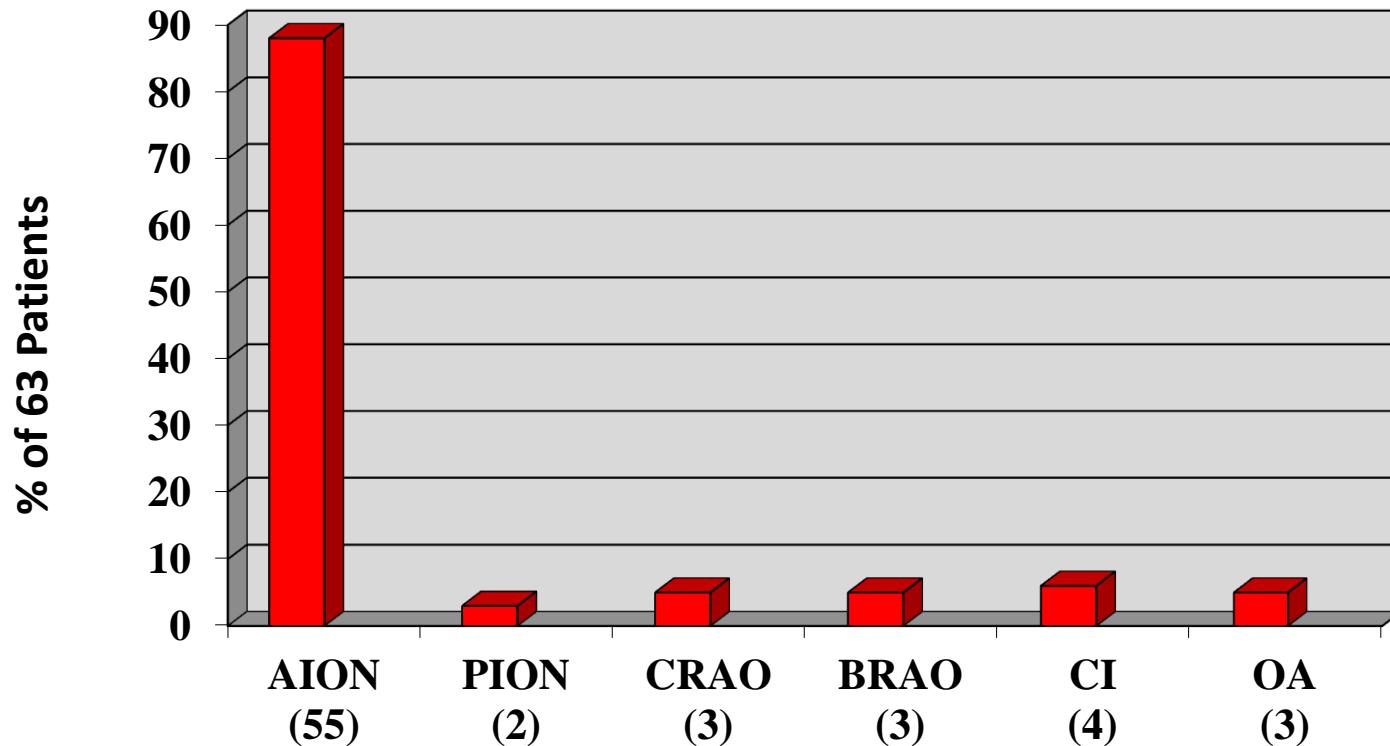
- Η νέα αντίληψη στην ΓΚΑ προβλέπει υ/χο των κροταφικών αρτηριών και των κλάδων τους και θεραπεία πριν την βιοψία
- Η βιοψία δεν είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς
- Πρέπει να αναζητάμε πιθανή προσβολή των μεγάλων αγγείων στη ΓΚΑ
- Το Tocilizumab μας παρέχει νέα θεραπευτική δυνατότητα, τόσο στην αποτελεσματικότητα, όσο και στην αποφυγή των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από μεγάλες δόσεις κορτικοειδών σε άτομα μεγάλης ηλικίας



## Adaptive Immune Responses in Vasculitis and the Consequences of Arterial-Wall Injury

In Panel A, activation and trapping of dendritic cells in the arterial adventitia generate the conditions required for the recruitment and stimulation of antigen-specific T cells. CD4+ T cells that enter the microenvironment of the arterial wall interact with dendritic cells and begin secreting cytokines. Interferon- $\gamma$  is a critical cytokine that regulates the differentiation and function of macrophages. The functional commitment of the macrophages in the vascular infiltrates is closely linked to their location in the arterial wall. Macrophages in the adventitial layer supply the inflammatory cytokines interleukin-1 and interleukin-6. Macrophages in the media secrete metalloproteinases and play a critical part in oxidative injury through the production of reactive oxygen intermediates. Three aspects of oxidative damage in the media are shown in Panel B. Protein nitration occurs in endothelial cells lining neocapillaries. Toxic aldehydes are formed in the process of lipid eroxidation, and smooth-muscle cells undergo apoptosis. In parallel, reactive oxygen intermediates also trigger cellular activation, as exemplified by the induction of aldose reductase. The response of the artery to injury is shown in Panels C and D. Arteritis does not necessarily result in luminal stenosis and may proceed without compromising blood flow (Panel C). In patients with ample production of platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor, rapid and exuberant intimal hyperplasia ensues, causing lumen-occlusive arteritis (Panel D). Accordingly, the clinical presentation of arteritis may or may not include ischemic complications.

# Αιτίες απώλειας όρασης στην ΓΚΑ



AION – anterior ischemic optic neuropathy

PION – posterior ischemic optic neuropathy

CRAO – central retinal artery occlusion

BRAO – branch retinal artery occlusion

CI – choroidal infarct

OA – optic atrophy (unclear etiology)