

AZ EOZINOFIL GRANULOMATOSIS POLYANGIITISSEL (EGPA) PATOFIZIOLÓGIÁJA, DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE

THE PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF EOSI- NOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (EGPA)

FODOR BERTALAN*,^{1, 2} VARGA RITA¹

¹Borsod-Abaúj-Zemplén -Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Laboratóriumi Medicina Osztály

²Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Klinikai Módszertani Intézet

Összefoglalás

Az eozinofil granulomatosis polyangiitisszel (EGPA), korábbi nevén Churg–Strauss-szindróma, egy ritka, kis és közepes méretű ereket érintő szisztémás vasculitis, amelyet a perifériás vérben eozinofília, asztma és granulomatous gyulladás jellemez. A betegség számos szervet érinthet, leggyakrabban a tüdőt, a bőrt, a vesét, az idegrendszert és a szívet. Az EGPA patofiziológiája összetett, a T-helper 2 (Th2) válasz fokozódása, az interleukin-5 (IL-5) túltermelése, valamint eozinofiliás gyulladás jellemzi. A klinikai diagnózis felállítása és a betegség aktivitásának megfelelő nyomon követése laboratóriumi vizsgálatokkal és képalkotó eljárásokkal történik. Az új biológiai terápiák, különösen az IL-5 antagonisták jelentős javulást hoznak a kezelésben és javítják a betegség prognózisát. Az alábbi áttekintő közlemény részletesen tárgyalja a kórkép patogenezisét, diagnosztikai kritériumait és kezelési lehetőségeit.

Kulcsszavak: vasculitis, EGPA, eosinophilia

Abstract

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA), formerly known as Churg–Strauss syndrome, is a rare systemic vasculitis affecting small and medium-sized vessels, characterized by eosinophilia, asthma, and granulomatous inflammation. The disease can affect multiple organs, particularly the lungs, skin, kidneys, nervous system, and heart. The pathophysiology of EGPA is complex and is marked by a T-helper 2 (Th2) response, overproduction of interleukin-5 (IL-5), and eosinophilic inflammation. Clinical diagnosis and monitoring of disease activity are conducted through laboratory tests and imaging procedures. New biologic therapies, especially IL-5 antagonists, have significantly improved treatment outcomes and the prognosis for patients. The following review article discusses in detail the pathogenesis, diagnostic criteria and treatment options of the condition.

Keywords: vasculitis, EGPA, eosinophilia

* Levelező szerző: Prof. dr. Fodor Bertalan, Borsod-Abaúj-Zemplén -Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Laboratóriumi Medicina Osztály, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76, e-mail: fodor.lab@bazmkorhaz.hu

BEVEZETÉS

Az eozinofil granulomatosis polyangiitisszel (EGPA) egy ritka, de potenciálisan életveszélyes szisztémás nekrotizáló vasculitis, amely az érfalak gyulladásával és – elsősorban – az eozinofil sejtek felszaporodása következtében kialakult szöveti károsodással jár. A betegség korai szakaszában a leggyakoribb tünet az asztma, allergiás rhinitis, a perifériás vérben látható eozinofília (azaz a fehérvérsejtek >10%-a eozinofil granulocytá), illetve a szövetekben eozinofil sejtes infiltrátumok és granulomatosis elváltozások kialakulása. Az EGPA egyértelmű patofiziológiai mechanizmusa a Th2-sejt-alapú immunválaszra épül, amely fokozza az eozinofilek túlélését és aktivációját, valamint elősegíti a granulomatosis gyulladás kialakulását. A kései diagnózis, ill. a nem megfelelő kezelés irreverzibilis szervkárosodásokat eredményezhet, ezért nagyon fontos ezen betegség esetében is a klinikum és a diagnosztikus társszakmák szoros együttműködése, megfelelő kommunikációja.

A betegség diagnosztikája és kezelése összetett, mivel a klinikai tünetek széles spektrumot ölelnek fel és más betegségekkel is hasonló jeleket mutathatnak. A megfelelő kezelés, amely a gyulladás gyors csökkentésére, az immunkomplexek eltávolítására és a szervkárosodás megelőzésére irányul, alapvetően javítja a betegség prognózist.

ETIOLÓGIA, PATOFIZIOLÓGIA

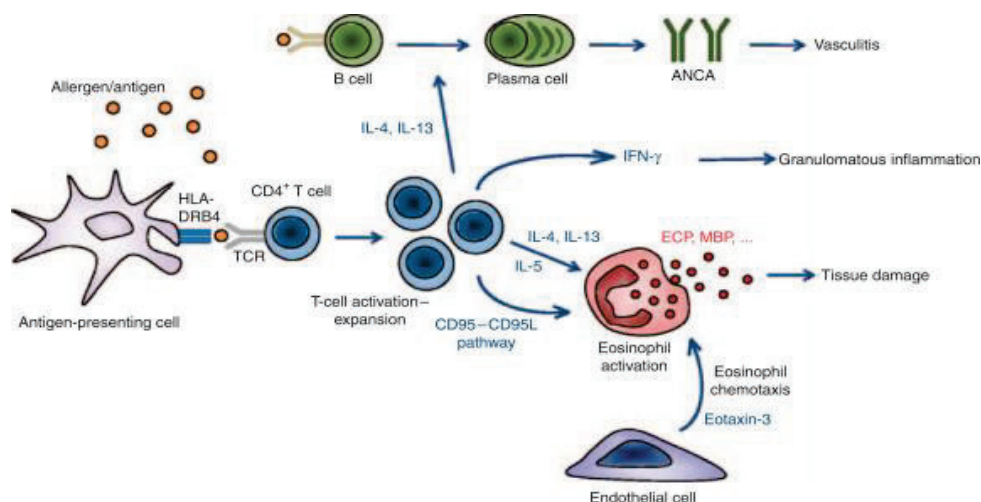
Az EGPA etiológiája ismeretlen, de valószínűleg genetikai (HLA-DRB1, DRB4) és környezeti tényezők (szilícium-dioxid, szerves oldószerek, infekciók, gyógyszerek, mezőgazdasági tevékenység) együttesen játszanak szerepet a kialakulásában.

Patofiziológiája rendkívül összetett. A betegség patogenezisében a T-lymphocyták (Th2, Th1, Th17, regulatorikus T-sejtek) és a citokin-kemokin rendszer egyensúlyának megváltozása, fokozott B-sejt-aktiváció, következményes antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA) termelés és végső lépésként az eozinofil sejtszaporulat talaján kialakuló gyulladós folyamatok játszanak szerepet. (1. ábra)

Th2-típusú immunválasz

Az EGPA kialakulásában a Th2-sejtek kóros működése központi szerepet játszik. A Th2-sejtek IL-4, IL-5 és IL-13 citokineket termelnek, amelyek elősegítik a gyulladós folyamatok kialakulását és serkentik az eozinofil granulocyták differenciálódását, aktiválódását és gátolják az apoptózisukat.

A Th2-sejtek mellett a Th1- és Th17-sejtek is szerepet játszhatnak az EGPA-folyamatban olyan gyulladós citokinek termelésével, mint a tumornekrozis faktor- α (TNF- α) és az interleukin-1 (IL-1). Ezek ugyanis a neutrophil granulocyták aktiválásával mieloperoxidáz (MPO) és ritkán proteináz-3 (PR3) felszabadulását eredményezik, tovább fokozva a gyulladós folyamatokat. Továbbá az aktiválódott neutrophil sejtek a vascularis endothelsejtekhez tapadnak, reaktív oxigéngyököket szabadítanak fel, amely sejtapoptózist és szövetkárosodást vált ki. [1]



1. ábra

Az EGPA patofiziológiai modellje (Forrás: Vaglio, A. et al., 2009)

A potenciális allergéneket vagy antigéneket az antigénprezentáló sejtek (dendritikus sejtek, monociták, makrofágok és eozinofilek) bemutatják a CD4⁺ T-sejteknek, ami a T-sejtek aktivációjához és expansiójához vezet. Az aktiválás után a CD4⁺ T-sejtek IFN- γ -t választanak ki, amely elősegíti a granulomatózisos gyulladást, valamint az IL-4, IL-5 és IL-13 szekrécióját, vagy a CD95-CD95L útvonalon keresztül az eozinofilek aktiválódását és expansióját is. Az eozinofilek a szövetkárosodást főként az ECP (eozinofil kationos fehérje) és MBP (fő bázikus fehérje) kiválasztásával okoznak. Valószínűleg a B-sejtek is patogenetikai szerepet játszanak: az antigénnel való találkozás hatására aktiválódnak, érett plazmasejteké alakulnak, majd különböző autoantitesteket termelnek, pl. az ANCA-t, ami vasculitist okoz.

Eozinofiliás gyulladás és granulomák

Az IL-5 által indukált aktiváció következtében az eozinofil granulocyták felhalmozódnak a gyulladás által érintett szövetekben, ahol a granulumaikból felszabadulnak toxikus molekulák, mint például a fő bázikus fehérje (MBP), eozinofil kationos fehérje (ECP), eozinofil-peroxidáz (EPO) és eozinofil eredetű neurotoxin (EDN) gyulladásos reakciót és ezáltal szövetkárosodást, granulumképződést indukálnak. A granulomák, amelyek az EGPA szövettani jellemzői közé tartoznak, egyfajta szöveti reakcióként jelennek meg, amelyben a makrofágok és eozinofil granulocyták körülhatárolják a gyulladásos gócot. [2]

Vasculitis és szervi érintettség

Az eozinofil sejtes infiltráció a kis- és közepes méretű erek falának gyulladását eredményezi.

A vasculitis különböző szervrendszereket érinthet, az ennek talaján kialakuló szöveti károsodás pedig szervelégtelenséghez vezethet. A tüdőben eozinofil sejtes infiltrátumok és granulomák alakulhatnak ki, veseérintettség esetén glomerulonefritisz,

míg a perifériás idegrendszer gyulladása esetén mononeuritis multiplex formájában jelentkezhetnek a tünetek. [3]

DIAGNÓZIS

Az EGPA diagnózisa alapvetően a klinikai tünetek, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok, valamint a szövettani eredmények alapján állítható fel. A diagnózis gyakran késik, mert a betegség egyik jellemzője sem patognomikus, a meglévő tünetek igen heterogének lehetnek, illetve a betegség előrehaladott szakaszaiban a tünetek más betegségekkel is könnyen összetéveszthetők. A laboratóriumi, szövettani, illetve képalkotó vizsgálatok a betegség különböző fázisaiban igen eltérő eredményeket adhatnak, tovább nehezítve a helyes diagnózis mielőbbi felállítását.

1. Klinikai tünetek

Az EGPA-nak három klinikai fázisát különböztetjük meg, amelyek átfedést mutathatnak egymással:

- **Prodromális fázis:** Jellemzően bronchiális asztma, allergiás rhinitis, recidiváló sinusitisek és orrpolyposis szerepel az első tünetek között, melyek akár évekkal is megelőzhetik a vasculitis kialakulását. [4] Általános tünetek, mint fáradtság, izom- és ízületi fájdalmak, láz, fogyás is jelezhet esetenként.
- **Eozinofiliás fázis:** Eozinofília a perifériás vérben (a leukocyták >10%-a eozinofil granulocytá), valamint eozinofil szöveti infiltráció, de ekkor vasculitis még nem igazolható. [5]
- **Vasculitis fázis:** Az általános tünetek (láz, gyengeség, rossz közérzet, fogyás) mellett kialakul a szisztémás vasculitis, ami bármelyik szervrendszert érintheti, leggyakrabban a bőrt (kiütések, purpura), a vesét (glomerulonefritisz, veselégtelenség), az idegrendszert (mononeuritis multiplex, cerebrális vérzés), gasztrointesztinális traktust (hasi fájdalom, hasmenés, GI-vérzés), valamint a tüdőt és a szívet (szívizom-, szívburokgyulladás) [6].

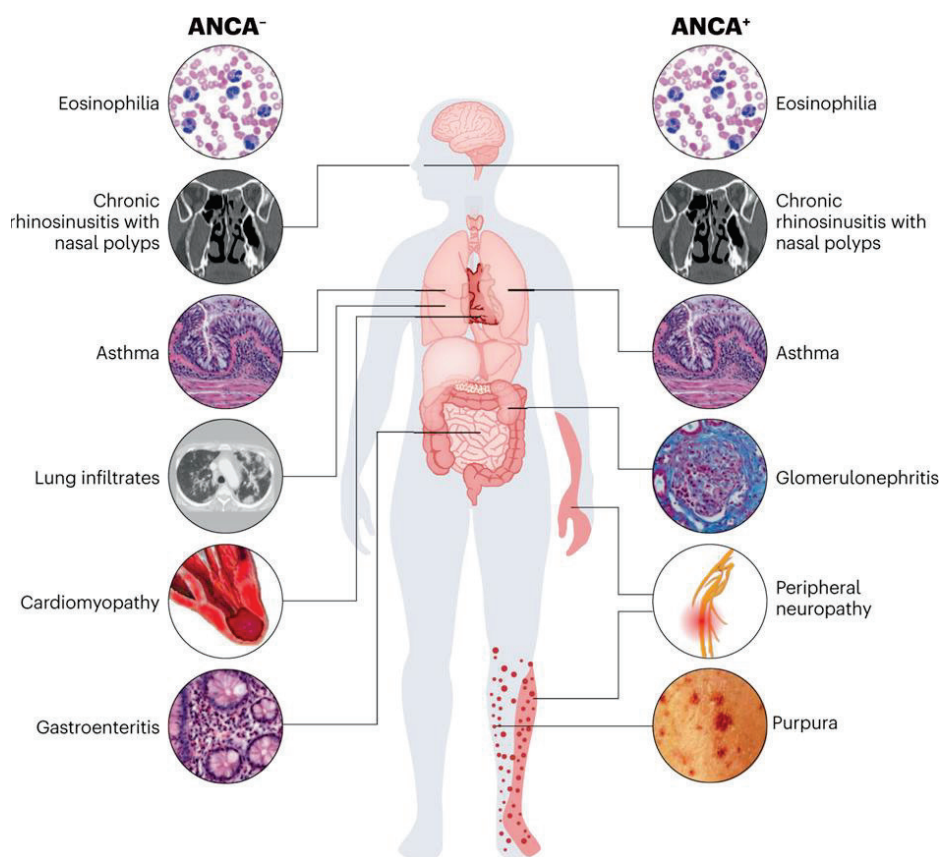
2. Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi tesztek alapvető szerepet játszanak az EGPA diagnózisának felállításában, mivel számos jellemző változást figyelhetünk meg.

- **Perifériás vérben észlelt eozinofília:** Az eozinofil granulocyták abszolút száma meghaladja az 1500/ μ L-t, vagy relatív eozinofília van jelen, azaz aránya meghaladja a fehérvérsejtek 10%-át. Az emelkedett eozinofil sejtszám kulcsfontosságú diagnosztikai jellemző. [7]
- **ANCA (Anti-Neutrophil Citoplazmatikus Antitest):** Az ANCA jelenlétének vizsgálata a vasculitis típusának meghatározására szolgál. Az EGPA-esetek mindössze 30-40%-a mutat ANCA-pozitivitást, tehát az ANCA-negativitás nem zárhatja ki az EGPA fennállását. Kimutatása történhet indirekt immunfluoreszcenciával vagy ELISA-val (enzyme-linked immunosorbent assay). A leggyakrabban vizsgálat ANCA faktorok közé a mieloperoxidáz

(MPO) és a proteináz-3 (PR-3) tartozik, EGPA esetén az esetek döntő többségében MPO-pozitivitást találunk. [8]

- **Szérum IgE-szint:** Az IgE-szint emelkedése, amely az allergiás reakciók és asztma szoros kapcsolatára utal, gyakori az EGPA-ban szenvedő betegeknél. [9]
- **Vizeletvizsgálat:** Veseérintettség esetén proteinuria, hematuria alakulhat ki. [10, 11]



2. ábra

Az EGPA tünettana (Forrás: Emmi, G. et al., 2023)

Az eosinophil granulomatosis polyangiitisszel (EGPA) klinikai megnyilvánulásai meglehetősen heterogének és gyakoriságuk az anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (ANCA) státusza alapján eltérő. A vasculitis következtében kialakult glomerulonephritis, perifériás neuropátia és purpura gyakrabban fordulnak elő ANCA-pozitív betegeknél, míg az eozinofília okozta tünetek (mint például a szív érintettsége és a gastroenteritis) gyakrabban fordulnak elő ANCA-negatív betegeknél. A vasculitis és az eozinofil fenotípusok azonban nem különböznek el élesen egymástól, a legtöbb beteg mindkét típus tüneteit mutatja.

3. Szövettani vizsgálatok

A szövettani vizsgálatok segíthetnek a diagnózis megerősítésében, különösen vasculitis és granulomás elváltozások jelenlétekor. Továbbá a differenciáldiagnosztikában és a betegség aktivitásának megítélésében is segítségünkre lehet. Leggyakoribb biopsziás mintavételi helyek a bőr, a tüdő, a vese, de szükség esetén izom, ideg, gyomor/bél rendszer, szívizom-biopszia is elvégezhető. A kis és/vagy közepes erek vasculitise valamint eosinofilsejtes infiltrációja alátámasztja az EGPA diagnózisát amennyiben a megfelelő klinikai tünetek is jelen vannak. [13]

4. Képalkotó vizsgálatok

- **Mellkasi röntgen és CT:** A tüdőben kóros infiltrációk, granulomák vagy fibrosis jelei lehetnek, amelyek az EGPA által okozott pulmonális elváltozásokat mutatják. [12]
- **MRI vagy ultrahang:** A vesék, idegek és egyéb szövetek érintettsége láthatóvá válhat a képalkotó eljárások segítségével. [13, 14]

KEZELÉS

Az EGPA nem gyógyítható betegség, ezért a kezelés célja a tünetek csökkentése a gyulladás kontrollálásán keresztül, a fellángolások és a szervkárosodások megelőzése, minimalizálása, mindezek által minél jobb életminőség kialakítása. A kezelés egyénre szabott, figyelembe véve a betegség aktivitását, a szervi érintettséget és a beteg általános állapotát.

1. Glükokortikoidok (kortikoszteroidok)

Az EGPA kezelése nagy dózisú kortikoszteroidokkal kezdődik, mellyel a gyulladást és az eozinofiliát lehet gyorsan csökkenteni. A betegség súlyosságától függően intravénás lökésterápiával kezdődik a remisszióindukció (általában 500–1000 mg metilprednizolon 3 napon keresztül), majd orálisan adott nagy dózisokkal folytatják (0,75–1 mg/tskg/nap). Fontos szem előtt tartani, hogy a szteroidok hosszú távú használatával súlyos mellékhatások jelentkezhetnek, ezért a tünetek mérséklődésekor fokozatosan csökkenteni kell a szteroid dózisát mindaddig, míg egy hosszú távon is jól tolerálható fenntartó adagot sikerül elérni. [15]

2. Immunszuppresszív szerek

Súlyos esetekben már akár a remisszióindukciós terápia részeként, ill. a szteroidok mellékhatásainak csökkentésére alkalmazhatóak szteroidtakarékos immunszuppresszív szerek:

- **Metotrexát (MTX):** Az enyhébb és közepesen súlyos esetekben alkalmazható, és segíthet csökkenteni az eosinofilsejtes gyulladást. [16]
- **Ciklofoszfamid:** Súlyos esetekben, különösen szervkárosodás esetén a remisszió-indukció részeként adják a szteroiddal együtt. [17]

3. Biológiai terápia

Egyes esetekben biológiai terápia is szóba jön a remisszióindukciós terápia kiegészítéseként. A már régebb óta ismert **rituximab** (anti-CD20) mellett a legújabb terápiás lehetőség az **IL-5 antagonistá** mepolizumab, amely alkalmazásával egyrészt hatékonyan csökkenthetők a súlyos gyulladásos tünetek, másrészt kevesebb szteroidra lehet szükség, ami kifejezetten előnyös lehet a mellékhatások tekintetében. [18]

4. Plazmaferézis

Súlyos esetekben, amikor szervelégtelenség fenyeget, plazmaferézis alkalmazása jöhet szóba az immunkomplexek eltávolítására. [19]

5. Tüneti kezelés

Az asztma kezelésére inhalációs kortikoszteroidok és bronchodilatátorok, míg a gyulladásos fájdalom csökkentésére nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazhatók. [20]

KÖVETKEZTETÉS

Az EGPA egy ritka, de súlyos betegség, amely gyors diagnózist és megfelelő kezelést igényel. A megfelelő terápia révén javítható a betegség kimenetele, különösen a biológiai kezelések alkalmazása révén, amelyek új lehetőségeket kínálnak a betegség kezelésében. A folyamatos monitorozás és a célzott kezelések kulcsfontosságúak a betegség kontrollálásában és a hosszú távú szövődmények megelőzésében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők jelzik, hogy a szövegszerkesztés során mesterséges intelligencia alapú eszközt vettek igénybe (ChatGPT). A cikk tudományos tartalmáért és pontosságáért a szerzők felelősséget vállalnak.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Fijolek, J., Radzikowska, E. (2023). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in medicine*, 10, p. 1145257. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1145257>
- [2] Gioffredi, A., Maritati, F., Oliva, E., Buzio, C. (2014). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Frontiers in immunology*, 5, p. 549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00549>
- [3] Izquierdo-Domínguez, A., Cordero Castillo, A., Alobid, I., Mullol, J. (2016). Churg-Strauss Syndrome or Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Sinusitis*, 1 (1), pp. 24–43. <https://doi.org/10.3390/sinusitis1010024>

- [4] Baldwin, C., Wolter, N. E., Pagnoux, C. (2015). Ear, nose, and throat involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Advances in Cellular and Molecular Otolaryngology*, 3 (1). <https://doi.org/10.3402/acmo.v3.27181>
- [5] Hagemann, J., Laudien, M., Becker, S., Cuevas, M., Klimek, F., Kianfar, R., Casper, I., Klimek, L. (2024). EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) as a special presentation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). *Allergologie select*, 8, pp. 18–25. <https://doi.org/10.5414/ALX02475E>
- [6] Zhang, Z., Liu, S., Guo, L., Wang, L., Wu, Q., Zheng, W., Hou, Y., Tian, X., Zeng, X., Zhang, F. (2020). Clinical Characteristics of Peripheral Neuropathy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Single-Center Study in China. *Journal of immunology research*, p. 3530768. <https://doi.org/10.1155/2020/3530768>
- [7] Takayasu, V., Felipe-Silva, A. (2013). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) syndrome and pulmonary thromboembolism: an overlooked concomitance. *Autopsy & case reports*, 3 (2), pp. 11–19. <https://doi.org/10.4322/acr.2013.013>
- [8] Grayson, P. C., Cuthbertson, D., Carette, S., Hoffman, G. S., Khalidi, N. A., Koenig, C. L., Langford, C. A., Maksimowicz-McKinnon, K., Monach, P. A., Seo, P., Specks, U., Ytterberg, S. R., Merkel, P. A. Vasculitis Clinical Research Consortium (2013). New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *The Journal of rheumatology*, 40 (11), pp. 1905–1912. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121473>
- [9] Bello, F., Maritati, F., Radice, A., Sinico, R. A., Emmi, G., Vaglio, A. (2021). Microarray evaluation of allergen-specific IgE in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 80 (9), pp. 1247–1248. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220111>
- [10] Durel, C. A., Sinico, R. A., Teixeira, V., Jayne, D., Belenfant, X., Marchand-Adam, S., Pugnet, G., Gaultier, J., Le Gallou, T., Titeca-Beauport, D., Agard, C., Barbet, C., Bardy, A., Blockmans, D., Boffa, J. J., Bouet, J., Cottin, V., Crabol, Y., Deligny, C., Essig, M. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG) (2021). Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases. *Rheumatology* (Oxford, England), 60 (1), pp. 359–365. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa416>
- [11] Kim, Y. K., Lee, K. S., Chung, M. P., Han, J., Chong, S., Chung, M. J., Yi, C. A., Kim, H. Y. (2007). Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *European radiology*, 17 (12), pp. 3157–3165. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0700-4>

- [12] Ibrahim, M. E., Deonaraine, A., Gore, P. A., Lewis, H. R., Alvarado, E. C. (2020). The Rash, the Weakness, and the Nephritis: Nerve and Kidney Biopsy Findings in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Cureus*, 12 (11), e11676. <https://doi.org/10.7759/cureus.11676>
- [13] Ryoo, I., Poésy, S., Kaliaev, A., Buch, K., Sakai, O. (2025). Comparison of Imaging Findings between Granulomatosis with Polyangiitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis on Sinus CT: Importance of High-Density Opacification of the Paranasal Sinuses. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 46 (2), pp. 355–361. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8485>
- [14] Liu, S., Guo, L., Fan, X. et al. (2021). Clinical features of central nervous system involvement in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective cohort study in China. *Orphanet J. Rare Dis.*, 16, 152. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01780-x>
- [15] Del Pozo, V., Bobolea, I., Rial, M. J., Espigol-Frigolé, G., Solans Laqué, R., Hernández-Rivas, J. M., Mora, E., Crespo-Lessmann, A., Izquierdo Alonso, J. L., Domínguez Sosa, M. S., Maza-Solano, J., Atienza-Mateo, B., Bañas-Conejero, D., Moure, A. L., Rúa-Figueroa, Í. (2024). Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Frontiers in immunology*, 14, p. 1310211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310211>
- [16] Maritati, F., Alberici, F., Oliva, E., Urban, M. L., Palmisano, A., Santarsia, F., Andrulli, S., Pavone, L., Pesci, A., Grasselli, C., Santi, R., Tumiatì, B., Manenti, L., Buzio, C., Vaglio, A. (2017). Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PloS one*, 12 (10), e0185880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185880>
- [17] Uzzo, M., Regola, F., Trezzi, B., Toniati, P., Franceschini, F., Sinico, R. A. (2021). Novel Targets for Drug Use in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Frontiers in medicine*, 8, p. 754434. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.754434>
- [18] Bettiol, A., Urban, M. L., Dagna, L., Cottin, V., Franceschini, F., Del Giacco, S., Schiavon, F., Neumann, T., Lopalco, G., Novikov, P., Baldini, C., Lombardi, C., Berti, A., Alberici, F., Folci, M., Negrini, S., Sinico, R. A., Quartuccio, L., Lunardi, C., Parronchi, P. et al. European EGPA Study Group (2022). Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 74 (2), pp. 295–306. <https://doi.org/10.1002/art.41943>

- [19] Tsujimoto, K., Yagita, M., Taniguchi, M., Fujita, M. et al. (2016). Successful Use of Plasma Exchange in the Treatment of Corticosteroid-Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Associated with Gastrointestinal Manifestations. *Case reports in immunology*, p. 8341751.
<https://doi.org/10.1155/2016/8341751>
- [20] Emmi, G., Bettiol, A., Gelain, E., Bajema, I. M., Berti, A., Burns, S., Cid, M. C., Cohen Tervaert, J. W., Cottin, V., Durante, E., Holle, J. U., Mahr, A. D., Del Pero, M. M., Marvisi, C., Mills, J., Moiseev, S., Moosig, F., Mukhtyar, C., Neumann T, Olivotto I, Vaglio A. (2023). Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nature reviews. Rheumatology*, 19 (6), pp. 378–393.
<https://doi.org/10.1038/s41584-023-00958-w>
- [21] Vaglio, A., Casazza, I., Grasselli, C., Corradi, D., Sinico, R., Buzio, C. (2009). Churg-Strauss syndrome. *Kidney international*, 76, pp. 1006–1011.
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.210>