



ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΩΝ

Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με πιθανό αιτιολογικό παράγοντα «Σχετιζόμενες με φάρμακα»

Ευαγγελία Αργυρίου

Ρευματολόγος

Ερέτρια, 17 Ιουνίου 2022

Ασθενής με RA

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Γυναίκα ασθενής 64 ετών με **διάγνωση RA**
- **RF(+)** / **anti-CCP(+)**
- Θεραπεία υπό Μεθοτρεξάτη + Πρεδνιζολόνη για 8 μήνες
- Υποτροπή - προσθήκη **Golimumab**

ΛΟΙΠΟ ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

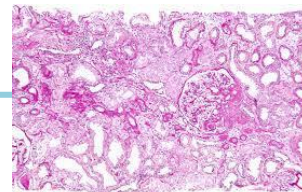
- Αρτηριακή Υπέρταση (**κιναπρίλη**)
 - Δυσλιπιδαιμία (**ατορβαστατίνη**)
 - Υποθυρεοειδισμός (**θυροξίνη**)
- Κάπνισμα (+)** / **Αλλεργίες (-)**

1,5 χρόνο αργότερα

- Δεκαδική πυρετική κίνηση ~ 37,4°C
- Πορφυρικό εξάνθημα κάτω άκρων
- Λοιπές εκδηλώσεις (-)



Ασθενής με RA (συνέχεια)



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (Hb: 10.8 g/dl)
- **↑TKE**=72 mm/h και **↑CRP**=56 mg
- Φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ηπατική βιοχημεία
- Λευκωματουρία / **Λεύκωμα ούρων 24ώρου=1.1gr**
- **Ανοσολογικός: p-ANCA (+), ANA(1/320, στικτός) / Λοιπά (-)**

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Μεσαγγειοϋπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεις των σπειραμάτων με παρουσία IgA ανοσοσφαιρίνης στον ανοσοφθορισμό (ως επί «**IgA νεφροπάθειας**»)
Congo red (-)

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λοίμωξη / Παρανεοπλασματική εκδήλωση?

Υποκείμενη Νόσος - Ρευματοειδής αγγειίτιδα?

Πρωτοπαθής ANCA αγγειίτιδα?

Φαρμακοεπαγόμενη αγγειίτιδα (DIV)?

Φαρμακοεπαγόμενη αγγειίτιδα (DIV)

ΟΡΙΣΜΟΣ DIV

Φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος που μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε φαρμακευτική ουσία ή τοξίνη

Drug	CLCV	SVV	MVV	LVV	Cerebral vasculitis
Antithyroid drugs	-	Yes	Yes	-	Yes
Hydralazine	-	Yes	-	-	-
Cocaine/levamisole	-	Yes	-	-	-
Minocycline	-	-	Yes	-	Yes
Sympathomimetic agents	-	-	-	-	Yes
Antitubercular drugs	Yes	Yes	-	-	-
Checkpoint inhibitors	-	Yes	Yes	Yes	Yes

CLCV: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis, LVV: Large-vessel vasculitis, MVV: Medium-vessel vasculitis, SVV: Small-vessel vasculitis

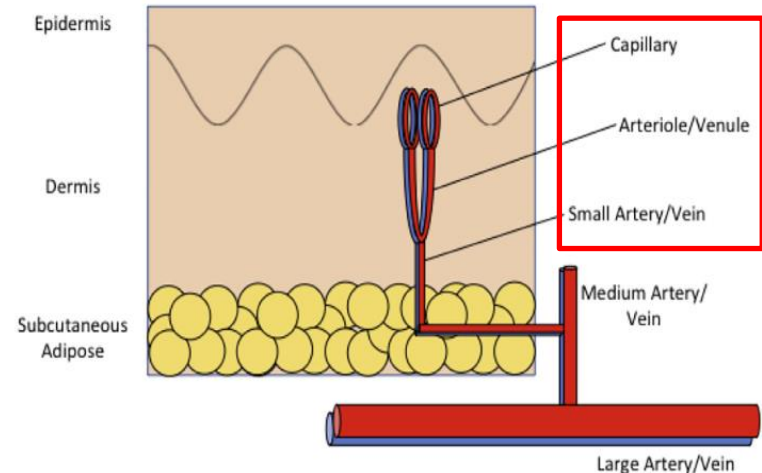
**Προσβολή αγγείου
οποιοδήποτε μεγέθους**

Δερματικές εκδηλώσεις - Πιο συχνή εκδήλωση (10-15% ή 50-70%)

- ✓ **Ψηλαφητή πορφύρα**
- ✓ **Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα**
- Εντόπιση: συχνότερη στα κάτω άκρα – συμμετρική εντόπιση
- Ίδιας ηλικίας βλάβες – τραυματισμός ή τοπικός ερεθισμός
- Συνδυαστικά: αίσθημα καύσους, κνησμού ή και πόνου

Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις

- ✓ **Αρθραλγίες ή/και αρθρίτιδα** / Μυαλγίες
- ✓ **Συστηματικές Εκδηλώσεις**
- **Νεφρική συμμετοχή** (~ 40%)
- Ήπαρ / Πνεύμονες / ΚΝΣ - ΠΝΣ
- Γενικά συμπτώματα: Πυρετός / Κακουχία / ↓ΣΒ

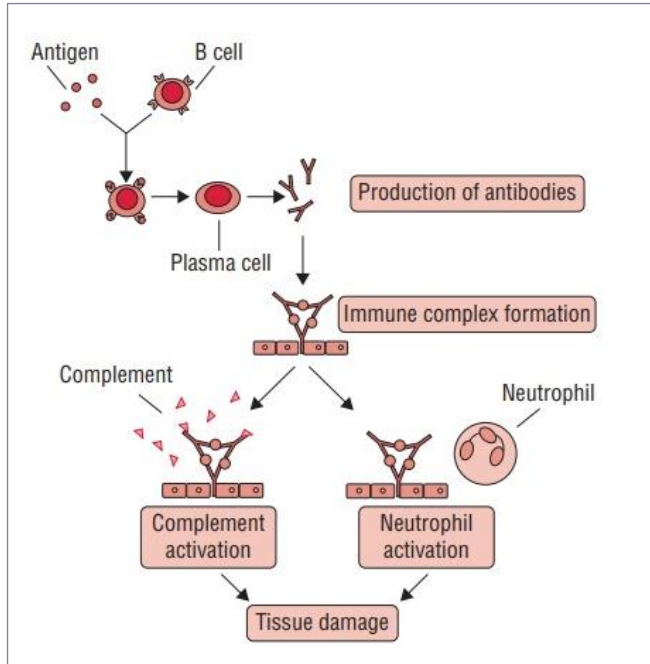


Εργαστηριακός Έλεγχος

- ✓ Μη ειδικά ευρήματα:
- ✓ **Ηωσινοφιλία** / Αύξηση δεικτών φλεγμονής

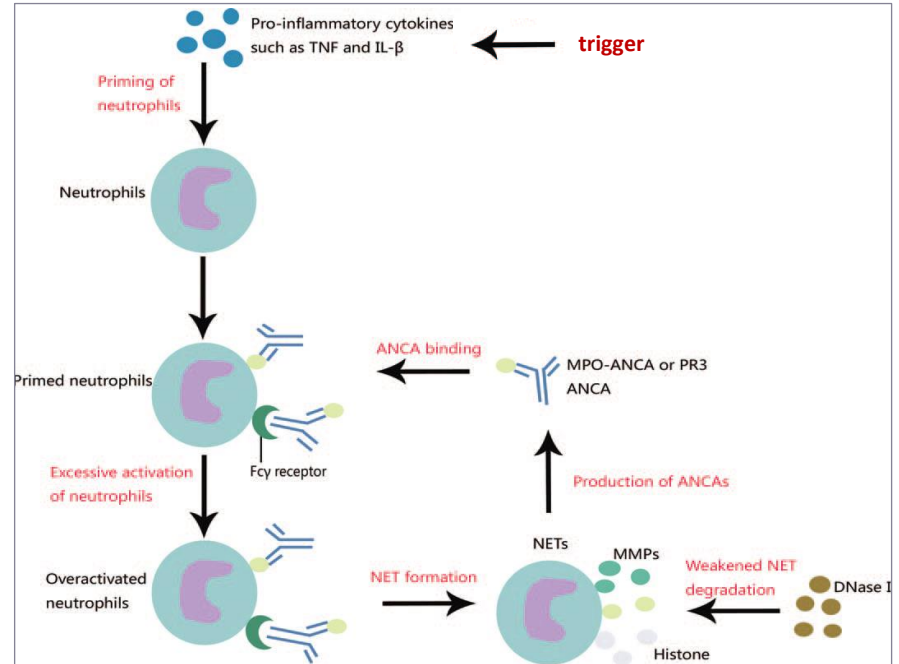
Ανοσοσυμπλεγματική νόσος - Lupus like

Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III



ANCA related - DIV

Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II



Ανοσοσυμπλεγματική νόσος - Lupus like

ANCA related - DIV

Κλινικά

- Εικόνα συμβατή με ΣΕΛ

Κλινικά

- Εικόνα συμβατή με ANCA αγγειίτιδα

	Drug-induced lupus	Drug-induced vasculitis
Φάρμακα		
Αντιισταμινικά	Common	Can be seen
AntidsDNA abs.	Rare	Absent
ANCA	Common ^a	Common ^a
Αντιφωσφολιπιδικά	Common	Common
Immune complexes	Can be seen	Rare
Αντισωματικό προφίλ		
• ANA (+) - ομοιογενής φθορισμός		• p-ANCA (+) - Πολλαπλοί αντιγονικοί στόχοι
• ↓C3/C4		MPO, ελαστάση, καθεψίνη G, λακτοφερίνη κτλ
• Σπανιότερα anti-dsDNA (+) (σουλφασαλαζίνη)		• Σπάνια anti-PR3(+)
• Πιθανή παρουσία p-ANCA(+)		• Πιθανή παρουσία ANA (+)

Antimicrobial agents	Retinoids	Biologics/chemotherapeutics	Hormonal
Penicillins	Isotretinoin	TNF- α inhibitors	Tamoxifen
Sulfonamides		Ustekinumab	Oral contraceptives
Quinolones	Cardiovascular	Tocilizumab	
Clindamycin	Amiodarone	Nivolumab	NSAIDs
Vancomycin	Beta-blockers	Panitumumab	Ibuprofen
Cephalosporins	Streptokinase	Rituximab	Indomethacin
Griseofulvin	Captopril		
Tetracyclines	Calcium channel blockers	Diabetic	Statins
Aminoglycosides	Hydralazine	Metformin	Rosuvastatin
Carbapenems	Diuretics	Insulin	
Macrolides	Thiazides	Sulfonylureas	Anti-thyroid drugs
	Furosemide		Methimazole
Anticonvulsants	Spirolactone	Miscellaneous	Propylthiouracil
Hydantoins (phenytoin, Dilantin)	Anticoagulants	Interferons	
Valproic acid	Warfarin	Allopurinol	Leukotriene inhibitors
Carbamazepine	Heparin	Colchicine	Montelukast
	Enoxaparin	Proton pump inhibitors	
Antipsychotics	Dabigatran	Ixazomib	
Phenothiazines	Lepirudin	Lenalidomide	Drugs of abuse
Arininrazole	Rivaroxaban	Bortezomib	Cocaine

Antimicrobial agents

Penicillins
Sulfonamides
Quinolones
Clindamycin
Vancomycin
Cephalosporins
Griseofulvin
5. Tetracyclines
Aminoglycosides
Carbapenems
Macrolides

Anticonvulsants

Hydantoins (phenytoin, Dilantin)
Valproic acid
Carbamazepine

Antipsychotics

Phenothiazines
Aripiprazole

Retinoids

Isotretinoin

Cardiovascular

Amiodarone
Beta-blockers
Streptokinase
Captopril
Calcium channel blockers

4. Hydralazine

Diuretics

Thiazides
Furosemide
Spironolactone

Anticoagulants

Warfarin
Heparin
Enoxaparin
Dabigatran
Lepirudin
Rivaroxaban

1. Biologics/chemotherapeutics

TNF- α inhibitors

Ustekinumab
Tocilizumab
Nivolumab
Panitumumab

6. Rituximab

Diabetic

Metformin
Insulin
Sulfonylureas

Miscellaneous

Interferons
Allopurinol
Colchicine
Proton pump inhibitors
Ixazomib
Lenalidomide
Bortezomib

Hormonal

Tamoxifen
Oral contraceptives

NSAIDs

Ibuprofen
Indomethacin

8. Statins

Rosuvastatin

2. Anti-thyroid drugs

Methimazole
Propylthiouracil

Leukotriene inhibitors

7. Montelukast

3. Drugs of abuse

Cocaine

ΔΙΑΓΝΩΣΗ DIV → Εξ αποκλεισμού

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Mimics of Vasculitis

Λοιμώξεις

Κακοήθειες

Άλλες μορφές Αγγειίτιδας

Συστηματικές αυτοάνοσες παθήσεις

Άλλες Πρωτοπαθείς αγγειίτιδες

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μέχρι και 6 μήνες προ της παρούσας νόσου

- Ναρκωτικές ουσίες
- “Over the counter drugs”

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

- Ενδεικτική αγγειογραφία

ΒΙΟΨΙΑ

- Δέρματος ή πάσχοντος οργάνου

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λοίμωξη / Παρανεοπλασματική εκδήλωση?

- Κ/ες αίματος - ούρων → **Αρνητικές**
- Έλεγχος για αιματολογικές ή συμπαγείς κακοηθειες → **Αρνητικός**

Υποκείμενη Νόσος - Ρευματοειδής αγγειίτιδα?

- **Όχι μακροχρόνια Νόσος**
- **Όχι ατελώς θεραπευθείσα**
- Κλινικά → Συνήθως έλκη - πορφύρα, περιφερική νευροπάθεια

Πρωτοπαθής ANCA αγγειίτιδα?

- **Πιθανή περίπτωση**

Φαρμακοεπαγόμενη αγγειίτιδα (DIV)?

- **Πιθανή περίπτωση**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Characteristic	ATD-induced AAV	Primary AAV
Age and sex	Mainly young and female	Elderly
Skin damage	More frequently	Relatively rare
High fever (>38.5°C) and weight loss (>2 kg a month)	Relatively rare	More frequently
Involvement of kidney, lung, gastrointestinal tract, and the nervous system	Relatively rare	More frequently
Levels of creatinine, urinary protein, and CRP	Lower	Higher
Serum positive ANA	More frequently	Relatively rare
Presence of antibodies to histones and β2-glycoprotein 1	Can be seen	Relatively rare
Epitope(s) of MPO-ANCA	Restricted	Relatively broad
Target antigen(s) of ANCA	Multiple target antigens including MPO, PR3, cathepsin G, lactoferrin, neutrophil elastase, and azurocidin	Usually single target antigen such as MPO or PR3
Disease severity	Generally mild	Relatively serious
Prognosis	Generally good	Relatively poor

Ασθενής με RA - Πορφύρα + Λευκωματουρία

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πρωτοπαθής ANCA αγγειίτιδα?

- Πιθανή περίπτωση

Φαρμακοεπαγόμενη αγγειίτιδα (DIV)?

- Πιθανή περίπτωση

Medications associated with drug-induced AAV.

Drug classification	Specific drugs
Anti-thyroid drugs	Benzylthiouracil, Carbimazole, Methimazole, Propylthiouracil
Biological agents	Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab
Antibiotics	Cefotaxime, Minocycline, Nitrofurantoin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Vancomycin
Anti-tuberculosis drugs	Isoniazid, Rifampicin
DMARDs	D-Penicillamine, Sulfasalazine
Psychoactive agents	Clozapine, Thioridazine
Miscellaneous drugs	Allopurinol, Atorvastatin, Cocaine/Levamisol, Denosumab, Hydralazine, Isotretinoin, Phenytoin

Περιστατικό *

Golimumab

Κιναπρίλη

Ατορβαστατίνη

Θυροξίνη

Ασυμπτωματική ανοσολογική διέγερση ANA(+)/dsDNA(+)/pANCA(+)

- **ANA(+): Adalimumab** → 16-51% / **Infliximab** → 31-63% / **Etanercept** → 12-48% (Προοπτικές μελέτες RA)
- Δείκτης πιθανής δευτερογενούς αποτυχίας στη δράση του βιολογικού παράγοντα

ΑΛΛΑ

Ποσοστά εκδήλωσης **Lupus-like (LLE)** / **Vasculitis-like events (VLE)**

BSRBR-RA registry (2001-2015) / *TNFi (first time) patients (n=12.937)*

➤ **LLE / Incidence rate:** 10/10.000 persons-years (95% CI 8 to 13)

➤ **VLE / Incidence rates:** 15/10.000 persons-years (95% CI 12 to 19)

Δεδομένα από BSRBR-RA

Μέγιστος κίνδυνος → 1^{ος} χρόνος θεραπείας

- Οροθετικότητα
- Μεγάλη διάρκεια νόσου
- ↑DAS28/HAQ στην έναρξη της νόσου
- Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι TNFi (πιθανώς)

Άρθρο	Είδος μελέτης	Συμβάντα VLE (N)	Anti-TNFs	Υποκείμενες νόσοι	Χρόνος Εκδήλωσης (μήνες)	Δέρμα	Περιφερική νευροπάθεια	Νεφροί	ANCA (+)
Medicine 2007 <u>Spain</u>	- BIOGEAS Registry - Medline research 1990-2006	132	ETN/INF/ ADA και λοιποί	RA, JRA, PSA, AS, Crohn	9,8	96/132 (73%)	18/132 (13,6%)	17/132 (12,9%)	13/22 (59%)
Mayo Clin Proc. 2012 <u>USA</u>	Retrospective 1998-2011	8	ETN/INF/ ADA	RA, Ελκώδης κολίτιδα, Crohn	34,5	5/8 (63%)	4/8 (50%)	1/8 (13%)	(-)
Joint Bone Spine 2006 <u>France</u>	Retrospective 2004-2005	39	ETN/INF/ ADA	RA, JRA, PSA, AS	9,6	32/39 (82%)	9/39 (23%)	7/39 (18%)	(-)
RMD Open 2017 <u>UK</u>	Prospective BSRBR-RA	81	ETN/INF/ ADA / CER	RA	12	51/81 (63%)	6/81 (7,4%)	2/81 (2,5%)	5/81 (6,2%)

Κλινικές εκδηλώσεις VLE - BIOGEAS Registry / Spain (132 cases)

Cutaneous lesions (n = 96)			
Palpable purpura	61	Peripheral neuropathy	18
Ulcerated lesions	9	Axonal peripheral neuropathy	13
Nodular lesions	9	Mononeuropathy multiplex	6
Digital punctuate lesions	6	Multifocal motor neuropathy	5
Erythematous papules/macules	4	CIPD	4
Erithrocyanotic lesions	4	Glomerulonephritis	17
Blisters	4	Pauci-immune crescenting necrotizing	7
Urticaria	3	IgA	2
Childblain	3	Membranous	7
Livedo	2	Not biopsied	6
Annular lesions	2	Central nervous system involvement	6
Psoriatic lesions	1	Seizures	2
Pustular lesions	1	Stroke	2
Classification		Confusion	1
Cutaneous vasculitis	96	Central retinal vein occlusion	1
Leukocytoclastic	44	Pulmonary involvement	3
Necrotic	8	Alveolar hemorrhage	1
Lymphocytic	5	Necrotizing nodules	1
Urticaria	2	Lymphocytic bronchitis	1
Not biopsied	37		

Θεραπεία

- Διακοπή Golimumab
- Χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 0,5mg/kg (σταδιακό tapering)
- Προσθήκη α-MEA

Πορεία Νόσου

- Υποχώρηση Λευκωματούριας σε 7 μήνες
- **Αλλαγή κατηγορίας βιολογικού παράγοντα** - Tocilizumab

Ευχαριστώ!