

# Ισχαιμία δακτύλων ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αναστολέων σημείων ανοσιακού ελέγχου: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

---

ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ Μ.<sup>1</sup>, ΓΕΡΟΛΑΤΣΙΤΗ Μ.<sup>2</sup>, ΤΟΡΟΥΝΙΔΟΥ Ν.<sup>2</sup>, ΖΑΡΚΑΒΕΛΗΣ Γ.<sup>2</sup>, ΜΑΟΥΡΙ Ν.<sup>2</sup>, ΒΟΥΛΓΑΡΗ Π.Β<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ,

<sup>2</sup>ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

# Εισαγωγή

---

- Οι αναστολείς σημείων ανοσιακού ελέγχου (Immune checkpoint inhibitors ή ICIs) διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη θεραπεία διαφόρων καρκίνων. Ενώ είναι ανεκτίμητοι για την καταπολέμηση των διαφορετικών καρκίνων, ενέχουν επίσης τον κίνδυνο σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό (Immune-related adverse effects ή irAEs) ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν ευρέως σε συμπτώματα και σοβαρότητα
- Η ισχαιμία δακτύλων, είναι μεταξύ των ρευματολογικών irAE. Αν και είναι σπάνια, απαιτεί έγκαιρη ανίχνευση για αποτελεσματική διαχείριση

# Σκοπός της μελέτης

---

- Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση περιστατικού με δακτυλική ισχαιμία που σχετίζεται με ICI και η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας

## Μέθοδοι

- Παρουσίαση περιστατικού – ανασκόπηση βιβλιογραφίας στις βάσεις: PubMed, Web of Science, Cochrane με κατάλληλες λέξεις κλειδιά

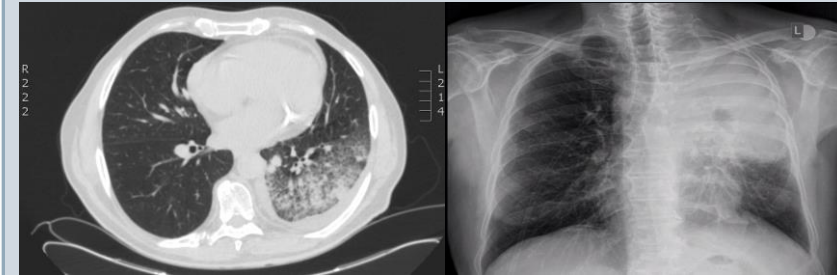
# Κλινική πορεία της ογκολογικής αντιμετώπισης του ασθενούς

Άνδρας 73 χρονών με ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, αυτοπεριοριζόμενης HBV λοίμωξης και ψωρίασης.  
Κοινωνικό ιστορικό: βαρύς καπνιστής και πρώην αλκοολικός.

1/22

- Διάγνωση με μεταστατικό πλειόμορφο αδenoκαρκίνωμα με πρωτοπαθή εστία τον αριστερό πνεύμονα με μεταστατική νόσο στον άλλο πνεύμονα.

PD-L1 TPS: >50% και χωρίς μεταλλάξεις γονιδίων.

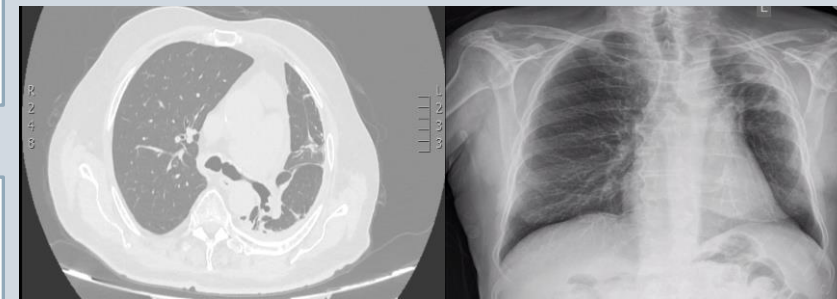


5/22

- Έναρξη θεραπείας με 2 κύκλους χημειοθεραπείας με carboplatin και remetrexed και ανοσοθεραπεία με pembrolizumab.

5/24

- Απεικονιστικός επανέλεγχος κατά την διάρκεια της θεραπείας έδειξε μερική ανταπόκριση και σταθερότητα της νόσου.



# Πορεία των ανοσολογικών σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

1/22

- Διάγνωση και έναρξη της θεραπείας

9/22

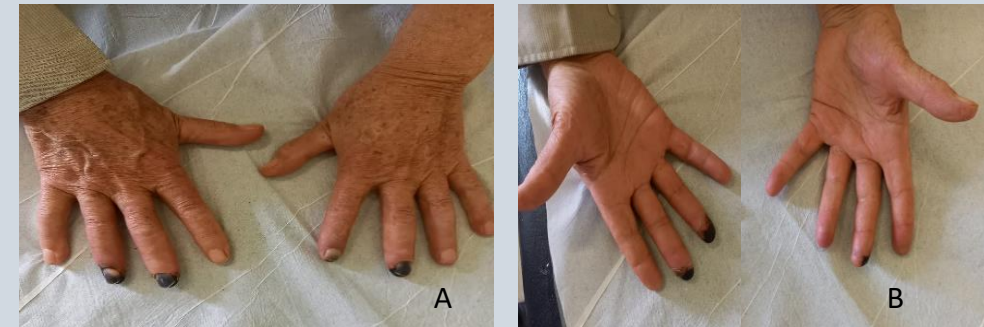
- Θυρεοειδίτιδα
- Θεραπεία με 125 mcg λεβοθυροξίνη

1/24

- Περικαρδίτιδα
- Νοσηλεία στην καρδιολογική κλινική
- Έλαβε εξιτήριο με την εξής αγωγή: μεθυλπρεδνιζολόνη 32 mg και κολχικίνη 1 mg
- Αναστολή ανοσοθεραπείας
- Παρουσίαση φαινομένου Raynaud με ισχαιμία των άκρων
- Ανοσολογικός έλεγχος: θετικά ANA 1/280, θετικά ACA, ασθενώς θετικά PM-SCL



Απεικόνιση περικαρδιακής συλλογής



Εικόνες των ραχιαίων (A) και παλαμιαίων (B) επιφανειών των χεριών που δείχνουν ισχαιμικές βλάβες στην άκρη του 2ου και 3ου δαχτύλου του δεξιού χεριού και στην άκρη του 3ου δαχτύλου του αριστερού.

### **Αποτελέσματα τριχοειδοσκόπησης:**

- Μη ορατό υποτριχοειδικό φλεβικό δίκτυο
- Μειωμένη παρουσία αριθμού τριχοειδών
- Μέση τριχοειδική πυκνότητα: ~6 τριχοειδή/mm
- Σημαντικές διαταραχές στη μορφολογία και στην αρχιτεκτονική των τριχοειδών στο σύνολο του εξετασθέντος δικτύου
- Χωρίς γιγάντια τριχοειδή
- Πολλές ανάγγειες περιοχές
- Αποδιοργάνωση του τριχοειδικού δικτύου με κάποια σημεία νεοαγγείωσης στο 3ο και 4ο δάκτυλο της δεξιάς άκρας χειρός

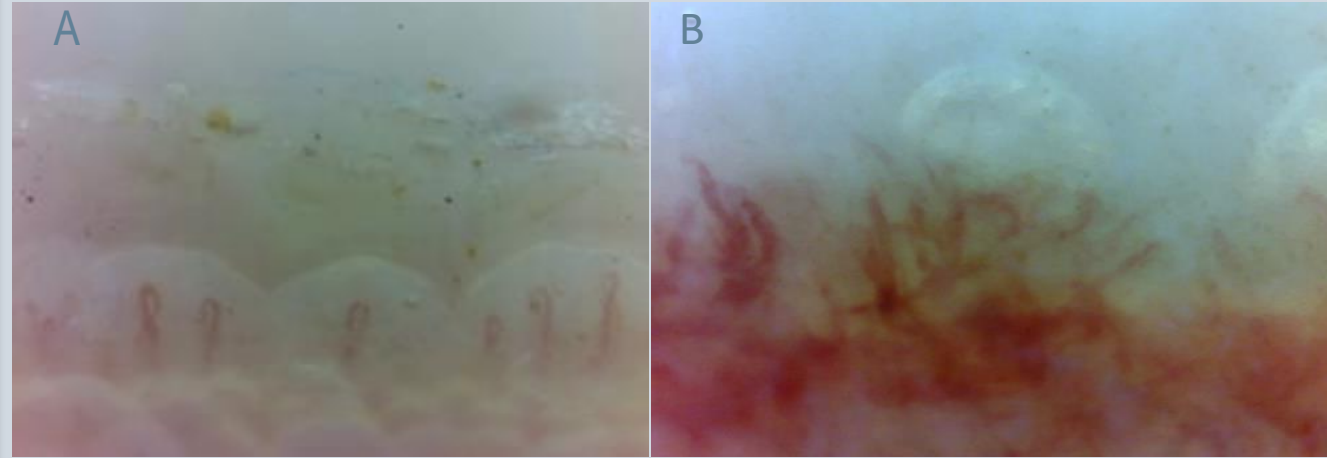
### **Εισαγωγή στην Ρευματολογική Κλινική:**

- Έλαβε Ilorprost ενδοφλέβια για 10 ημέρες
- Έλαβε εξιτήριο από το νοσοκομείο με τις παρακάτω φαρμακευτικές αγωγές:**

- Μεθυλπρεδνιζολόνη 24 mg σε σταδιακή μείωση
- Κολχικίνη 0,5 mg
- Bosertan 62,5 mg 1x2

### **Επανελέγχος στα εξωτερικά ιατρεία ρευματολογίας:**

- Προσθήκη mycophenolate mofetil



*(A) Τριχοειδοσκόπηση που δείχνει απώλεια τριχοειδών με εκτεταμένες ανάγγειες περιοχές. (B) Δυσκολία οργάνωσης του τριχοειδικού δικτύου και ορισμένες περιοχές νεοαγγείωσης.*

# Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας I

No	Author (Year)	Age/Gender	Type of cancer	Type of ICIs	Primary symptoms	Other IRAEs	Immunological examination	Initial imaging diagnosis	Therapy	Outcome
1	Thomas (2022)	60/M	NSCLC	Pembrolizumab	Mild peripheral neuropathy and pain of the digits	Esophageal necrosis	ANA 1/640	CT angiography-> pathological findings	Prednisolone, pentoxifylline, amlodipine, aspirin and tocilizumab	Amputation
2	Kefas J (2022)	35/M	Mesothelioma	Ipilimumab and Pembrolizumab	Subtle livedoid changes in his left hand	No	ANA 1/640, Ro 60 positive and La weakly positive	CT imaging and duplex doppler imaging-> normal	Corticosteroids-> Increase the dose of corticosteroids-> Addition of prostacyclin, mycophenolate mofetil and hydroxychloroquine	The patient passed away due to a bacterial pneumonia
3	O'Connor (2020)	45/F	Breast cancer	Pembrolizumab	Erythema, oedema and sever pain around the distal tip of her right third digit, along with shooting pain up the right arm	No	ANA 1/160 and RNA polymerase III antibody 22.7	Arteriogram -> pathological findings, Nail folds capillaroscopy -> normal	Corticosteroids, amlodipine and sildenafil	Distal digit amputation
4	Zenati N (2019)	47/M	Melanoma	Ipilimumab	Pain at the fingers aggravated by cold weather	Hepatitis and neuropathy	ANA 1/160-> negative	Laser Doppler assessment of the pressure on the right index finger-> pathological findings	Oxcarbazepine->Gabapentine->Amitriptyline->Aspirin, nifedipine and iloprost -> Iloprost and sildenafil	The patient passed away due to the progression of cancer
5	Khaddur K (2019)	68/F	NSCLC	Pembrolizumab	Mild non-purpuric erythema, pain and paresthesia at the fingertips bilaterally aggravated by cold weather	No	ANA 1/80	Atrial doppler ultrasound-> normal	Nifedipine-> Addition of corticosteroids	The patient passed away due to the progression of cancer

# Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας II

No	Author (Year)	Age/Gender	Type of cancer	Type of ICIs	Primary symptoms	Other IRAEs	Immunological examination	Initial imaging diagnosis	Therapy	Outcome
6	Franco (2019)	46/M	RCC	Nivolumab	Intense pain in the hands, predominantly the distal areas of the fingers	No	ANA > 1/160	Arteriography	Corticosteroids, LMWH, aspirin and mycophenolate mofetil	The patient passed away due to the cancer progression
7	Padda A (2018)	53/F	Melanoma	Ipilimumab	Discoloration of several upper and lower limb digits aggravated by cold weather	Pneumonitis	Negative	Conventional angiogram on the left upper extremity-> pathological findings	Amlodipine, aspirine and corticosteroids-> Increase the dose of corticosteroids-> Addition of epoprostenol and rituximab-> Distal digit amputations	NA
8	Comont (2018)	66/M	Urothelial bladder cancer	Tremelimumab and Durvalumab	Light erythema involving fingertips of both hands occurred associated with paresthesia and pain	Neuropathy	ANA 1/520	Periungual capillaroscopy -> pathological findings	Corticosteroids	Improvement of necrosis
9	Gambichler T (2017)	60/M	Melanoma	Nivolumab and Ipilimumab	Mild erythema, paraesthesia and pain on the fingertips of both hands	No	Negative	Duplex-sonography and nail fold capillaroscopy-> normal	Alprostadiol and prednisone-> Distal digit amputation	The patient passed away due to the progression of cancer
10	Le Burel (2017)	60/M	Melanoma	Anti-PD-L1	Cyanosis of the fingers, necrosis of 3 fingers and the heels, arthralgia, paresthesia and dry mouths	No	ANA 1/640	NA	Corticosteroids, calcium channel blocker, iloprost and acetylsalicylic acid	Partial resolution of the IrAE/ tumor response



# Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των Immune-related adverse events από την ανοσοθεραπεία

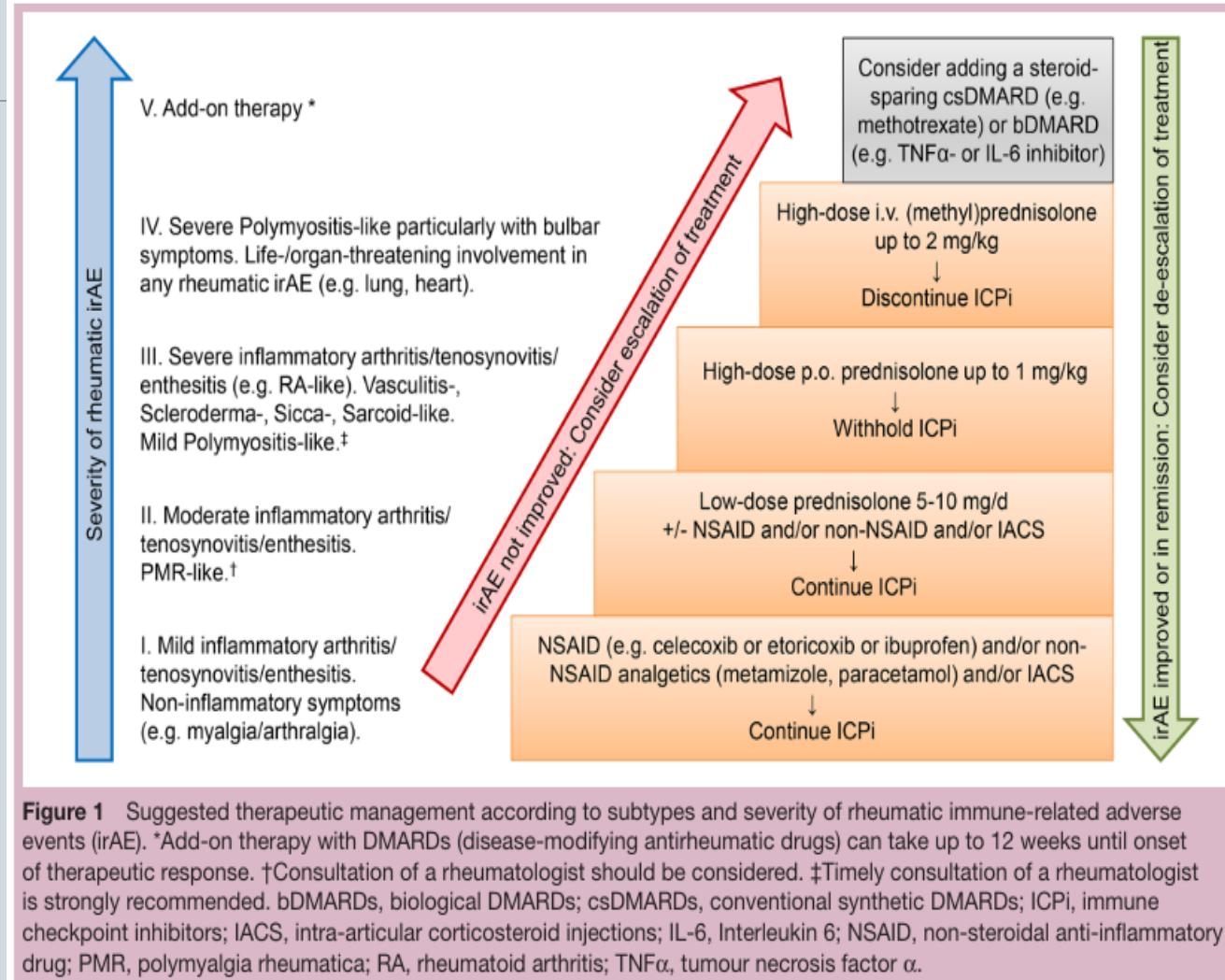
**Table 1** Subtypes of rheumatic immune-related adverse events (irAE) in reference to known rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) according to typical leading symptoms and possible laboratory findings

Subtype	Leading signs and symptoms	Possible laboratory findings
Inflammatory arthritis	Painful joint swelling, morning stiffness, relief by movement. Symmetrical affected small joints can indicate rheumatoid arthritis-like phenotype.	CRP ↑, ESR ↑, *RF+, anti-CCP+, ANA+, HLA-B27+
Polymyalgia rheumatica-like	Symmetrical polymyalgia of proximal limbs, morning stiffness, pain and difficulties when getting up from sitting/lying position and/or lifting arms. May be associated with large vessel vasculitis.	CRP ↑, ESR ↑
Psoriatic arthritis-like	Asymmetrical (mono-/oligo) arthritis, dactylitis, tendinitis/tenosynovitis, enthesitis.	↑CRP ↑, ESR ↑
Sicca (Sjögren syndrome)-like	Dryness of eyes, mouth and genital area (mostly irreversible). Arthralgia/myalgia are possible.	↑CRP ↑, ESR ↑ *ANA+, SSA/SSB+
Polymyositis-like	Weakness of proximal limbs, stiffness and aching of muscles. Assess for presence of bulbar symptoms (dysphagia, dyspnoea, slurred speech, diplopia), myocarditis and interstitial lung disease.	CK ↑, ↑CRP ↑, ↑ESR ↑ *ANA+, myositis panel+ (eg, Jo1, Mi-2, SRP etc)
Scleroderma-like	Raynaud's phenomenon, acral ulcers, sclerodactylitis, skin thickening, calcinosis, telangiectasia, possible lung involvement.	↑CRP ↑, *ESR ↑ *ANA+, centromere pattern, Scl70+
Vasculitis-like	<b>Large vessel vasculitis:</b> headache, jaw/ extremities claudication, visual impairment/AION; <b>Small vessel vasculitis:</b> purpura/leukocytoclastic vasculitis (skin), nasal bloody discharge/ulcers (ENT), foamy urine/proteinuria, nephritic sediment, oedema, hypertension (kidney) dyspnoea/cough (lung)	CRP ↑, ESR ↑ *ANCA+
Sarcoid-like	Lymphadenopathy (bihilary), lung nodules, arthralgia/ arthritis, red/painful eye (uveitis). Histology: non-caseating granulomas.	CRP ↑, ESR ↑ *ACE+, sCD25+
<b>Differential diagnosis:</b> non-inflammatory musculoskeletal symptoms	Worsening by movement and in the course of the day, relief by resting and heat application. Bony formations along the joints (osteophytes) in osteoarthritis. Possible transition into activated osteoarthritis with signs of inflammation.	Normal values expected

\*When present, likelihood of an actual persisting rheumatic disease may increase

†Possible in rheumatic irAE, but not common in actual RMD.

AION, anterior ischaemic optic neuropathy; ANA, antinuclear antibodies; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; Anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide; CK, creatine kinase; CRP, C reactive protein; ENT, ear, nose and throat; ESR, blood sedimentation rate; HLA-B27, human leukocyte antigen B27; RF, rheumatoid factor; SRP, anti-signal recognition particle autoantibody; SSA/SSB, anti-Ro/SSA or anti-La/SSB autoantibodies; sCD25, soluble interleukin-2 receptor.



# Συμπεράσματα

---

Οι IrAE γίνονται πιο συχνές λόγω της ευρείας χρήσης των ICIs. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία σπάνιων irAE, όπως η δακτυλική ισχαιμία για τη βελτίωση της έκβασης