



2nd

Immunology Workshop for Clinicians

PANCRETAN
HEALTH
ASSOCIATION



1-3 November 2019, Heraklion Crete, Aquila Atlantis Hotel



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ TNF α ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Σοφία Πιτσιγαυδάκη
Ειδικευόμενη Ρευματολογικής κλινικής ΠΑΓΝΗ

Κλινική περίπτωση 1

Γυναίκα 73 ετών, με ατομικό αναμνηστικό:

- οροθετικής διαβρωτικής **ρευματοειδούς αρθρίτιδας** από το 1986 με χαμηλή ενεργότητα: DAS28(ESR):3, HAQ:0.5, PGA:4/10
- αρτηριακής υπέρτασης
- οστεοπόρωσης

Χρόνια αγωγή:

- **etanercept** 50mg/w από 1/2014 (3ετία)
(στο παρελθόν αστοχία σε adalimumab, rituximab)
- **methotrexate** 20mg/w από το 2005
- **prezolon** 5mg/d
- valsartan, atorvastatin, ibandronic acid

Παρούσα νόσος

Παραπομπή από περιφερειακό νοσοκομείο στην Ρευματολογική Κλινική για περαιτέρω διερεύνηση λόγω:

- **εμπυρέτου** έως 38,6C από 20ημέρου
- σταδιακή εγκατάσταση **πανκυτταροπενίας**
- **τρανσαμινασαιμίας**
- **ηπατοσπληνομεγαλίας**

Η ασθενής κατά την νοσηλεία της είχε λάβει αγωγή ως επί πιθανής λοίμωξης αναπνευστικού με μοξιφλοξασίνη και μετέπειτα πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη **χωρίς καμία βελτίωση.**

Εργαστηριακός έλεγχος

WBC	2.400	ESR	90
PMN	1900	CRP	10
LY	400	SGOT	188
Hb	9.8	SGPT	155
Hct	28%	LDH	900
PLT	46.000	Ferr	8.900

Διαφορική διάγνωση

- Αιματολογική κακοήθεια
- Λεισμανίαση
- Βρουκέλλωση
- Φυματίωση

Διερεύνηση:

Υπέρηχος άνω κάτω κοιλίας:
σπληνομεγαλία ~15cm

CTs θώρακος, άνω-κάτω κοιλίας:
σπληνομεγαλία

TTE: χωρίς εκβλαστήσεις

Καλλιέργειες αίματος: ουδέν

Διάγνωση εργασίας

Σπλαχνική λεισμανίαση

Leishmania spp(IgG ΟΡΟΣ)		Ημ/νία Εκτέλεσης:
--------------------------	--	-------------------

IgG	2.57	1,1
-----	------	-----

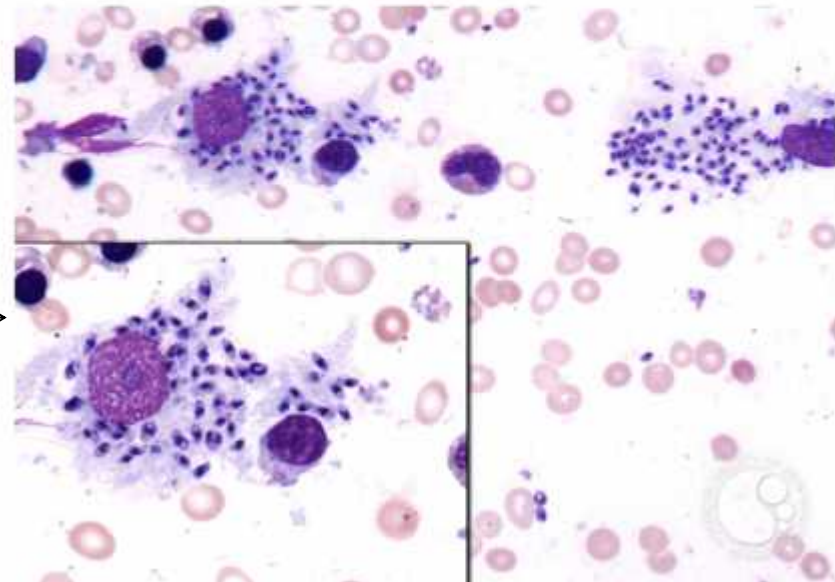
ΣΧΟΛΙΑ Ανίχνευση IgG αντισωμάτων έναντι της Leishmania.

Leishmania spp(PCR ΜΥΕΛΟΣ) Ορολογικός έλεγχος		Ημ/νία Εκτέλεσης:
---	--	-------------------

PCR	ΘΕΤΙΚΟ
-----	--------

ΣΧΟΛΙΑ

Μυελόγραμμα



Πορεία της ασθενούς

- Θεραπεία με **λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β**, αποδρομή της λοίμωξης από Leishmania
- Επανάναρξη methotrexate σε 3 μήνες
- **Επαναχορήγηση etanercept 6 μήνες αργότερα** λόγω υποτροπής της πολυαρθρίτιδας
- Βελτίωση της ασθενούς, δεν αναφέρονται ιδιαίτερες λοιμώξεις κατά την παρακολούθηση

Κλινική περίπτωση 2

Γυναίκα 73 ετών, με ατομικό αναμνηστικό:

- οροθετικής **ρευματοειδούς αρθρίτιδας** από το 2010: μέτρια ενεργότητα DAS28(ESR):4.2, HAQ:0.88, patPGA:6/10
- αρθροπλαστική γονάτων άμφω (2002)
- βιολογικής προσθετικής αορτικής βαλβίδας (2011)
- θηλώδους Ca θυρεοειδούς (2012)

Χρόνια αγωγή:

- **infliximab** 400mg/8w από 11/2011 (αγωγή από 3τίας, πρώτος bDMARD)
- **methotrexate** 15mg/w από 1/2010
- metoprolol, furosemide, irbesartan

Παρούσα νόσος

- Επίσκεψη στο ΤΕΠ λόγω αναφερόμενου **εμπυρέτου από εβδομάδος** και διάχυτων αρθραλγιών.
- Εισαγωγή στη Ρευματολογική κλινική για διερεύνηση λόγω υποτροπής της ΡΑ με **πολυαρθρίτιδα** και **εμπυρέτου** χωρίς σαφή εστία.

Εργαστηριακός έλεγχος

WBC	7.800	ESR	76
PMN	4.800	CRP	15
LY	2.100	SGOT	25
Hb	11.1	SGPT	30
PLT	150.000	Cr	0.9
LDH	210	Γεν. ουρ	κφ

Πορεία νόσου

Την 3^η μέρα της νοσηλείας επιδείνωση της κλινικής εικόνας με ληθαργικότητα και πτώση του επιπέδου επικοινωνίας.

CT-εγκεφάλου

χωρίς
παθολογικά
ευρήματα

ΟΝΠ	
κύτταρα	2 κυττ/ml
ερυθρά	10 κυττ/ml
λεύκωμα	50 mg/dl
γλυκόζη	85 mg/dl

Καλλιέργειες αίματος: **Listeria monocytogenes**

Διάγνωση εργασίας

Βακτηραιμία από **Listeria monocytogenes** χωρίς σαφή εστία σε ανοσοκατασταλμένη ασθενή.

Έξαρση πολυαρθρίτιδας σε έδαφος ΡΑ πιθανά λόγω της λοίμωξης.

Πορεία της ασθενούς

- Ενδοφλέβια θεραπεία με **ampicillin**, ύφεση της λοίμωξης
- Διακοπή infliximab λόγω υποτροπής της πολυαρθρίτιδας αλλά και ανησυχίας για την λοίμωξη από **Listeria monocytogenes**
- Επανέναρξη methotrexate σε 1 μήνα
- Έναρξη rituximab σε 2 μήνες λόγω υψηλής ενεργότητας από τις αρθρώσεις

Ο ρόλος του TNFα

Προφλεγμονώδης **κυτοκίνη** που απελευθερώνεται κυρίως από ενεργοποιημένα **μακροφάγα** και **T-λεμφοκύτταρα** ως απάντηση σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, νεοπλάσματα και συστηματικές φλεγμονές .

Προάγει την :

- ✓ την ενεργοποίηση των μακροφάγων
- ✓ το σχηματισμό του φαγοσώματος
- ✓ το σχηματισμό κοκκιώματος τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στον περιορισμό λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα.

TNFα και ενδοκυττάρειες λοιμώξεις

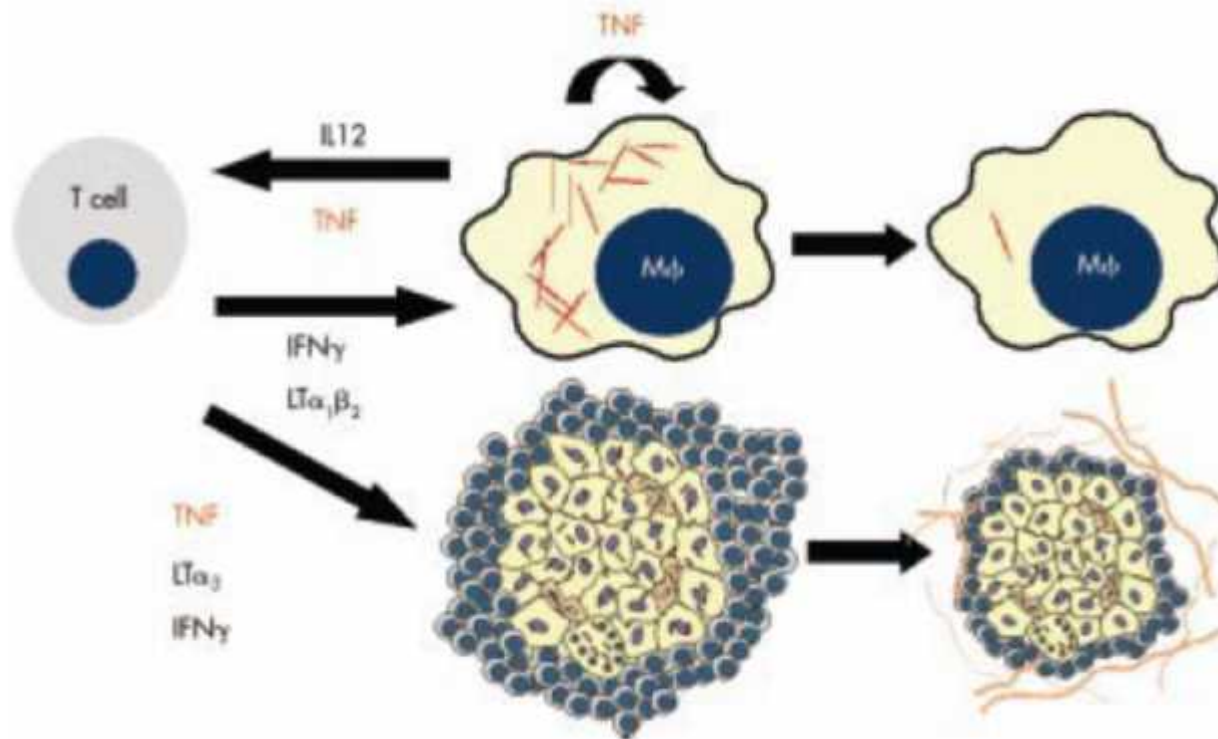
Προεξάρχων ρόλο :

- ✓ στο **σχηματισμό κοκκιωμάτων** ως απάντηση σε λοιμώξεις
- ✓ στην αντιμετώπιση λοιμώξεων ιδίως από **ενδοκυττάρια παθογόνα**



- **Mycobacterium Tuberculosis**
- **Βακτήρια:** Rickettsia, Coxiella burnetii, Chlamydia, Listeria monocytogenes, Brucella spp., Legionella, Salmonella, Shigella
- **Μύκητες :** Cryptococcus neoformans
- **Πρωτόζωα:** Leishmania, Trypanosoma, Toxoplasma
- **Ιοί:** HSV, EBV, VZV, Influenza virus

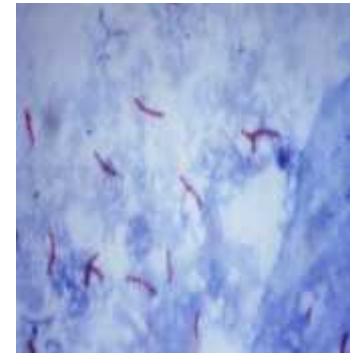
Ο ρόλος του TNFα στο σχηματισμό του κοκκιώματος



Απελευθερώνεται από τα μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα. Σε συνδυασμό με την IFN γ ενεργοποιούν κυτοκίνες που προάγουν το σχηματισμό του κοκκιώματος και την επιστράτευση των κυττάρων της φλεγμονής.

Βιολογικοί παράγοντες και λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια

- Αυξημένος κίνδυνος (X3 έως 10) φορές
- *M. tuberculosis* και non-TB mycobacteria (NTM) – MAC
- Ιδίως κατά τους πρώτους 3–6 μήνες μετά έναρξη θεραπείας → κυρίως ενεργοποίηση latent λοίμωξης
- Συχνή η εξω-πνευμονική / διάσπαρτη (disseminated) μορφή



- **Ιδιαίτερα σημαντική η επιδημιολογία της λοίμωξης ανά γεωγραφική περιοχή!**



μ TBI (/10 ⁵)	-)
<1%	20
1–5%	80
>5%	750

Winthrop KL, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1133–8

Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

Objectives: Να συγκρίνει σε ασθενείς με **PA** το **κίνδυνο εμφάνισης TB μεταξύ των DMARDs**, σε πόσο χρονικό διάστημα εμφανίζεται, την εντόπιση της λοίμωξης και το ρόλο της εθνικότητας.

Methods: Προοπτική μελέτη παρατήρησης που συνέκρινε την επίπτωση της TB σε 10.712 ασθενείς υπό anti-TNF (ETA, INF, ADA) και 3.232 ασθενείς με ενεργό PA υπό csDMARDs.

Results

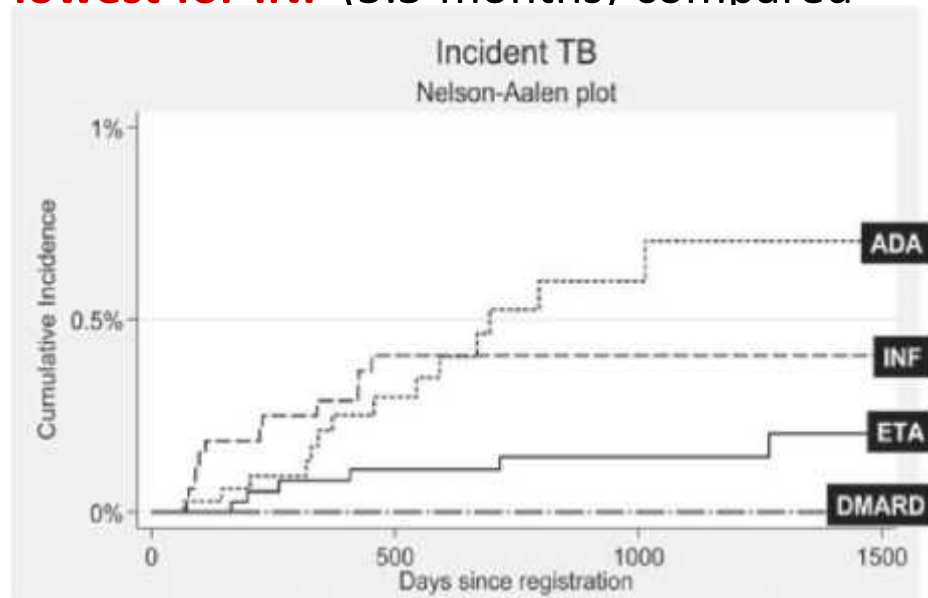
40 cases of TB were reported, **all in the anti-TNF cohort.**

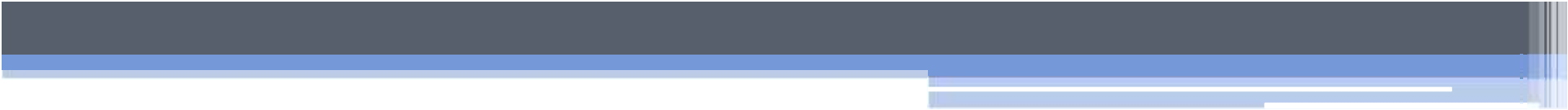
The **incidence** rate ratio of TB compared with **ETA-treated** patients was **increased for monoclonal antibodies:**

- ✓ **3.1** (95% CI 1.0 to 9.5) for INF
- ✓ **4.2** (95% CI 1.4 to 12.4) for ADA

The median **time to event** was **lowest for INF** (5.5 months) compared with:

- **ETA** (13.4 months)
- **ADA** (18.5 months)
- **62%:** extra-pulmonary
- **28%:** disseminated





Conclusion The rate of TB in patients with RA treated with anti-TNF therapy was three- to fourfold higher in patients receiving INF and ADA than in those receiving ETA.

TNF α and intracellular pathogens

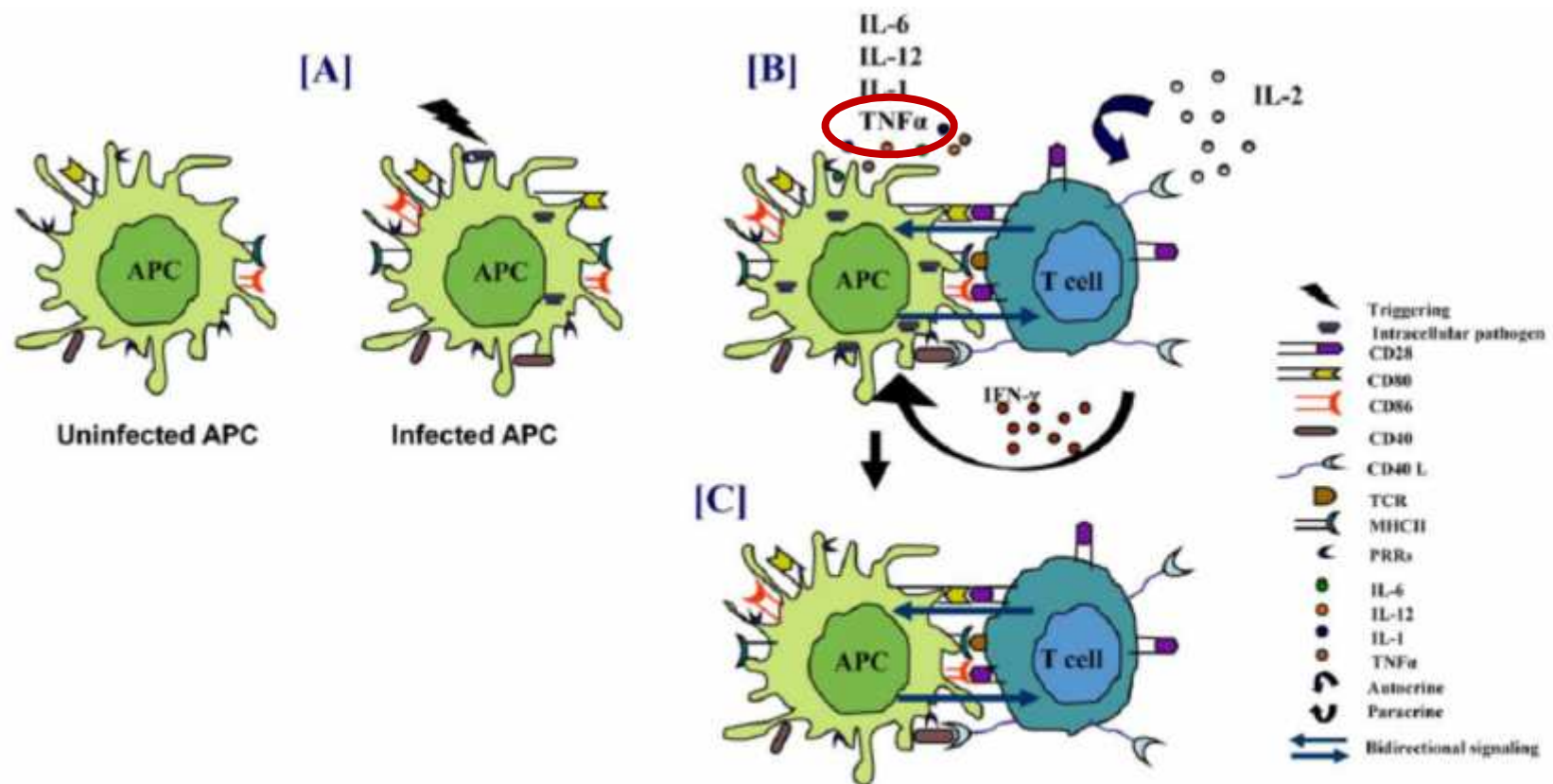


Figure 1. Immune response against intracellular pathogens. (A) PRRs of APCs sense pathogens that result in the activation of APCs. (B) This leads to enhanced antigen presentation, upregulation of costimulatory molecules, and secretion of proinflammatory cytokines that promote the activation of T cells. The activated T cells help in elimination of the pathogens. (C) Engagement of costimulatory molecules on APCs by T cells also results in "bidirectional signaling" that activates APCs to restrict the growth of pathogens.

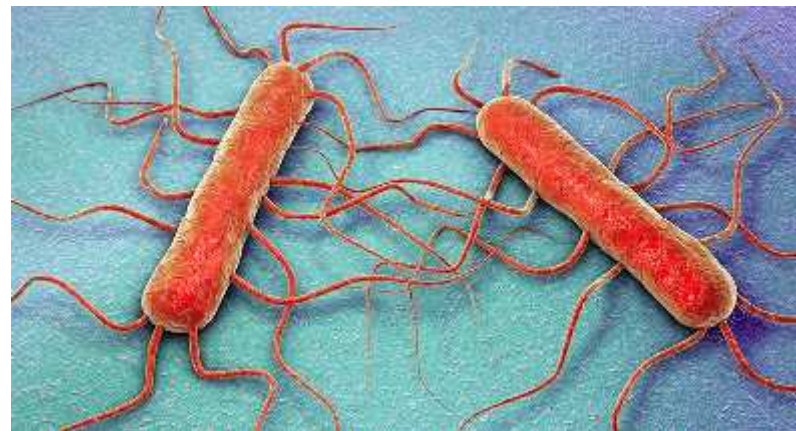


09/07/2011

FDA Drug Safety Communication: Drug labels for TNF α blockers now include *warnings* about infection with **Legionella** and **Listeria** bacteria

FDA has received adverse event reports of serious infections due to **Listeria monocytogenes** in patients treated with TNF α blockers.

- **26 published cases** of **Listeria** infection in TNF α blocker-treated patients, including meningitis, bacteremia, endophthalmitis, and sepsis.
- **7 fatalities** were reported.
- Many of these patients had also received concomitant immunosuppressive drugs.



A search for database between years 1999 and 2010 identified:



- **80 patients** who developed **Legionella pneumonia** after having received infliximab, adalimumab, etanercept, and golimumab.
- The most frequent indication for TNF α blocker administration was **rheumatoid arthritis (65%)**.
- There were **14 deaths** in the case series.
- The **median duration of TNF α** blocker administration prior to onset of Legionella pneumonia was **10.4 months**

Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry

Objectives: Να περιγράψει το **φάσμα των ευκαιριακών λοιμώξεων** (εκτός της φυματίωσης) σε ασθενείς που λαμβάνουν **anti-TNFα για οποιαδήποτε νόσημα.**

Methods: Case control μελέτη από ασθενείς του γαλλικού registry RATIO (50.000 ανθρωπο-έτη, 2004-2007).

Conclusion

- ✓ **33% bacterial** (nocardia, listeria, salmonella, atypical TB)
- ✓ **40% viral** (HSV, VZV, CMV)
- ✓ **22% fungal** (PCP, aspergillus, cryptococcus, leishmania)

Παρατηρήθηκαν πολλαπλές και διαφορετικές ευκαιριακές λοιμώξεις κυρίως από **ενδοκυττάρια παθογόνα**.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ευκαιριακές λοιμώξεις:

- Οι **μονοκλωνικοί anti-TNF συγκριτικά με το διαλυτό TNF υποδοχέα**, **INF** OR=17.6 (95% CI 4.1-72.9) ή **ADA** OR=10.0 (95% CI 2.3-44.4) vs **ETA**
- Η χρήση **στεροειδών >10mg/d**

Ερωτήματα

- Πρέπει να αλλάξει η βιολογική θεραπεία με anti-TNFα μετά από τέτοια λοίμωξη παρότι ο ασθενής μπορεί να έχει καλή ανταπόκριση από το υποκείμενο νόσημα;
- Γιατί φαίνεται να είναι μεγαλύτερη η επίπτωση των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα και μυκοβακτηρίδια το πρώτο διάστημα μετά την έναρξη του anti-TNFα;
- Γιατί είναι πιο συχνή η εξω-πνευμονική φυματίωση σε σχέση με όσους δεν λαμβάνουν anti-TNF;



Ευχαριστώ πολύ!