

Δυσανεξία σε φάρμακα αλλεργική αντίδραση και όχι μόνο

Δρ Δήμητρα Νικηφόρου

Ρευματολογος Γ.Ν. Λεμεσού και Γ.Ν. Πάφου

Παρουσίαση Δρ Σάββας Ψαρέλλης



Ιστορικό

- Γυναίκα 38 ετών
 - Υπέρβαρη
 - Διαβήτη κυήσεως, Αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ
 - Έλκος στομάχου
 - Δυσανεξία στα ΜΣΑΦ (επιγαστρικές ενοχλήσεις)
 - Δυσλιπιδαιμία
-
- 2/2017 εισαγωγή με έντονο άλγος λεκάνης, οσφυαλγία, αιμωδία κάτω άκρων, αδυναμία βάδισης
 - Διάγνωση οροαρνητικής Σπονδυλαρθρίτιδας
 - Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Έλεγχος:

- MRI: εικόνα ήπιας λιπώδους διήθησης ΙΕ (παλιά ιερολαγονοτίτιδα;) χωρίς στοιχεία οξείας φλεγμονής. Στη περιοχή των τροχαντήρων φλεγμονή λαγονοκνημιαίων ταινιών, μικρού βαθμού λιπώδης διήθηση του τετράγωνου μηριαίου. Ισchioμηριαία πρόσκουση αρ.
- ΗΜΓ χπε
- CT κοιλίας τοιχωματική πάχυνση 2^{ης} μοίρας 12δακτύλου στη μεσότητα (ύψος εκβολής χοληφόρων και παγκρεατικού πόρου) λοιπά χπε

- HLA B27 αρνητικό
- Anti CCP αρνητικό
- Ανοσολογικός έλεγχος αρνητικός

Πορεία

- Τον 3/2017 η ασθενής παρουσίασε αρθραλγία άκρων χειρών, ΑΜΣΣ, ώμων, γονάτων και ΠΔΚν και αχίλλειο τενοντίτιδα.
- Έλεγχος πεπτικού:
 - Μη ειδικού τύπου φλεγμονή παχέος εντέρου, κολλαγονώδης κολίτιδα
 - Χρόνια γαστρίτιδα, σύσταση για MRCP για την πάχυνση
- Τέθηκε σε σουλφασαλαζίνη
- 4/2017 διακόπηκε η σουλφασαλαζίνη λόγω δυσανεξίας (ναυτία, καύσος, διαρροϊκές κενώσεις)
- Τέθηκε σε Medrol 8mg

ΠΟΡΕΙΑ

- Τον 6/2017 η αρθραλγίες επιμένουν και παρουσιάζει ήπια αρθρίτιδα δε γόνατος, εύρος κίνησης ΟΜΣΣ εφο. CRP: 8-12mg/l.
- Η ασθενής συνεχίζει να έχει έντονο άλγος χωρίς μείωση της κίνησης της ΟΜΣΣ, με εμμένον άλγος περιοχής τροχαντήρων και αχίλλαιο τενοντίτιδα. Αναφερόμενα επεισόδια οιδήματος αρθρώσεων και συνεχώς CRP αυξημένη.

- Τίθεται σε μεθοτρεξάτη με την οποία έχει διαταραχές ΓΕΣ με την από του στόματος χορήγηση, οπότε χορηγείται σε ενέσιμη μορφή.
- Σπινθηρογράφημα οστών χπε

Μεθοτρεξάτη, παρενέργειες

- Από το στόμα
 - Ναυτία
 - Κοιλιακό άλγος δεξιού υποχονδρίου
- Ενδομυικά
 - Τριχόπτωση
 - Ανορεξία
 - Ναυτία
 - Εφιδρώσεις

Ενδομυικά

- Μικρότερη διάρκεια παρενεργείων (3-4 ώρες)
- ΣΥΝΕΧΙΖΕΙ

- ΠΡΟΣΘΗΚΗ amitriptiline

Πορεία

- Χωρίς βελτίωση
 - CRP από 8 μέχρι 80 με φτ<5mg/l
 - Αύξηση δόσης MTX
 - Ενέσεις κορτικοστεροειδών
-
- Αίτηση για anti-TNF

Anti-TNF 12/2017 πρώτη έγχυση infliximab (biosimilar)

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρουσίασε αναπνευστική δυσφορία, βράγχος φωνής, ναυτία και πυρετό. Παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών τα συμπτώματα υποτροπιάζαν οπότε γίνεται εισαγωγή. Νοσηλεύτηκε για 3-4 εβδ λόγω εμπύρετου, υποτροπιάζουσας δύσπνοιας, αρθραλγίας και αρθρίτιδας, οίδημα δέρματος.

ΩΡΛ εκτίμηση είχε αγγειοοίδημα τις πρώτες μέρες, οίδημα κρικοαρυταινοειδων. Στην συνέχεια αφθώδη στοματίτιδα, λοίμωξη από έρπη, (με IgM HSV αυξημένο) πήρε acyclovir.

Οφθαλμολογική εκτίμηση: αλλεργία.

Έλεγχος για άλλες λοιμώξεις: coxiella burnetiid οριακά επίπεδα αντισωμάτων, αναμένεται ανοσοφθορισμός,

Καλλιέργειες αίματος και ούρων αρνητικές.

A/α θώρακα χπε, U/S κοιλιάς χπε, CT κοιλιάς χωρίς νέα ευρήματα.

Διακοπή MTX λόγω λοιμώξεως από έρπη (προσωρινά)

Ορονοσία? (Serum sickness)

- **Serum sickness** — Serum sickness is the prototypic example of the Gell and Coombs "type III" or immune complex-mediated hypersensitivity disease. The reaction requires the presence of the antigen, coincident with antibodies directed against the antigen, leading to the formation of antigen-antibody or immune complexes. These should normally be cleared by the mononuclear phagocyte system, although if this system is not functioning well or is saturated by the immune complex load, then excess immune complexes may form in the circulation and deposit in tissues or form directly in the involved tissues. Immune complexes may deposit preferentially in joints because the synovial endothelium is fenestrated (with more permeable pores or slits) and thus is more accessible to proteins and protein complexes, although the reason that immune complexes target specific tissues is not well-understood. Once deposited, the presence of immune complexes in parenchymal tissues triggers an inflammatory response.
- Serum sickness is a type III hypersensitivity reaction, also known as immune complex mediated hypersensitivity disease, resulting from the administration of foreign protein, serum or nonprotein medications. This reaction requires a foreign antigen of a specific size or specific physiological components that can stimulate the immune system to synthesize specific antibody against the antigen. **Symptoms develop 1 to 2 weeks after initial introduction to the antigen (as this primary immunization causes IgM antibodies to develop around 7-14 days later, and IgG antibodies appear a few days after IgM).**

Κλασικά συμπτώματα

- Πυρετός
- Δερματικό εξάνθημα
- Συμπτώματα από τις αρθρώσεις

- Αλλά και
 - Οίδημα προσώπου
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Προσβολή νεφρών

Who gets serum sickness?

- Serum sickness typically followed exposure to foreign, non-human proteins, especially antivenoms and antitoxins made in horse, e.g., rattlesnake antivenom used in the USA. More recently, reactions have been reported with the increasing use of thymoglobulin and chimeric monoclonal antibody therapy ([biological response agents](#)).

Βιολογικοί παράγοντες (αντι-TNF και ορονοσία)

- **Infliximab**

[Lev Lichtenstein](#), ^a [Yulia Ron](#), ^b [Shmuel Kivity](#), ^c [Shomron Ben-Horin](#), ^c [Eran Israeli](#), ^d [Gerald M. Fraser](#), ^a [Iris Dotan](#), ^b [Yehuda Chowers](#), ^e [Ronit Confino-Cohen](#), ^f and [Batia Weiss](#) ^g [Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review](#). [J Crohns Colitis](#). 2015 Sep; 9(9): 806–815.

M Corominas,¹ G Gastaminza,² T Lobera. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. [J Investig Allergol Clin Immunol](#) 2014; Vol. 24(4): 212-225

- Δεν υπάρχουν/βρήκα αναφορές εμφάνισης ορονοσίας για άλλους αντι-TNF

Αλλεργικές αντιδράσεις

- Συνήθως εμφανίζονται μετά από την δεύτερη έγχυση

Serum sickness like reaction

- Συνήθως εμφανίζεται μετά από 7-14 μέρες από την χορήγηση του φαρμάκου
- Υπάρχει μια αναφορά για εμφάνιση ορονοσίας μετά από 2 μέρες από την έγχυση infliximab (δεν ήταν η πρώτη έγχυση όμως)

Πίσω στο περιστατικό... 4/2018

- Η ασθενής παίρνει MTX 20mg/εβδομάδα inj im και αντιισταμινικά
- Έχει ΠΔ 15 λεπτά, αρθραλγίες, οσφυαλγία, αυχεναλγία, τροχαντηρίτιδα, αχίλλειο τενοντίτιδα
- Η αδερφή της εμφάνισε ψωρίαση
- CRP 7.92, BASDAI>7, ROM ΟΜΣΣ μείωση κατά 1εκ αλλά εφο ακόμα
- 2^{ος} anti-TNF: Benepalip (etarnacept) λόγω:
 - Μικρού χρόνου ημίσεας ζωής
 - Λόγω μειωμένης ανοσογονικότητας

Χορήγηση benaralip

- 10 λεπτά μετά αναφέρει αίσθημα βάρους στο θώρακα, έχει βράγχος φωνής, ανεβάζει ΑΠ και εμπύρετο (38 °C)
- Αντιμετωπίστηκε με κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά
- Έγινε εισαγωγή
- Είχε υποτροπές των αρχικών συμπτωμάτων αλλά (όπως και με το infliximab) παρουσίασε αναπνευστικό συριγμό, αρθραλγίες και αρθρίτιδες ΑΛΛΑ και ερυθρά στίγματα στην πλάτη χαμηλά με αίσθημα καύσους
- Αιμωδία αρ κ. άκρου... N/Λ εκτίμηση πιθ. Διαβητική Νευροπάθεια, έλεγχος βιταμίνης B12
- Μεθοτρεξάτη δεν φαίνεται να βοηθά, διακοπή λόγω φαρυγγίτιδας (υπόνοια υποτροπής λοίμωξης έρπη)

Σκέψη για:
εκτίμηση από αλλεργιολόγο
αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου

- Χορήγηση Neurontin (Gabapentin)
 - Πήρε Neurontin 3 μέρες εμφάνισε διάχυτο ερυθρό εξάνθημα... διακοπή. Υφεση εξανθήματος
- Επικοινωνία με αλλεργιολόγο

- Αλλεργιολόγος προτείνει:

- Plan of investigation and management:

1) Given the history suggestive at least in part of an IgE-mediated reaction, undertaking skin testing with Infliximab and Etanercept would be useful..

2) This patient is likely to require de-sensitisation with anti-TNF agents given her steroid resistance and intolerance of MTX and Sulphasalazine.

3) Another option prior to proceeding to desensitisation is try other anti-TNF agents such as Adalimumab or Golimumab.

Finally, there is an intriguing case report of a patient with Crohn's disease and known mammalian food allergy who developed first dose anaphylaxis to Infliximab due to IgE antibodies to alpha-gal determinants (present in the Fc region of Infliximab) - Chitnavis et al JACI Pract 2017. Should your patient have a history of meat allergy, may I suggest testing alpha-gal IgE.

Προβληματισμοί

- Δεν είναι τυπική αντίδραση ορονοσίας (ως προς το χρόνο εμφάνισης), με την πρώτη έγχυση του φαρμάκου
- Υπάρχει και Τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας. Επίπεδα IgE αυξημένα

Άποψη Αλλεργιολόγου: With infliximab biosimilar and Etanercept, she developed immediate dyspnoea and hoarseness suggestive of IgE-mediated anaphylaxis but in addition developed fever, rash and arthralgia over subsequent days suggestive of serum sickness (type III hypersensitivity).

- Η αντίδραση ορονοσίας περιγράφεται στους χιμαιρικούς παράγοντες. Για τους πλήρως ανθρώπινους παράγοντες δεν υπάρχει (δεν βρήκα) αναφορά.
 - Βέβαια η ασθενής έκανε αντίδραση και στο etanercept. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία ότι σε ασθενή με αντίδραση στο infliximab τα αντισώματα (στο φάρμακο) ανιχνεύονταν στον οργανισμό για πολύ καιρό. Μήπως είναι διασταυρούμενη αντίδραση λόγω αυτών των αντισωμάτων;
- Αλλαγή κατηγορίας βιολογικού?
- Απευαισθητοποίηση?
 - Στους βιολογικούς που πήρε (πρωτόκολλα υπάρχουν/βρήκα για infliximab και adalimumab)
 - Σε βιολογικό που δεν έχει πάρει ακόμα (δεν υπάρχουν/βρήκα δεδομένα)

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept	Certolizumab
Structure	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	P75TNFR/Fc fusion protein	PEGylated humanised Fab fragment
Fully human	No	Yes	Yes	Yes	No
Ligand	TNF	TNF	TNF	TNF & LT α 3	TNF
Molecular weight (kDa)	150	150	150	150	95
Half-life (days)	8–10	10–14	12 \pm 3	3	14
Dosing route and frequency	Iv every 8 weeks following loading at weeks 0,2 and 6	Sub-cut every 2 weeks	Sub-cut monthly	Sub-cut weekly	Sub-cut every 2 weeks

**ΠΟΣΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ
ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ
ΝΕΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ????**

Ευχαριστώ πολύ

- ΚΑΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ

