



Περιστατικό 85

**Περικαρδίτιδα, πυρετός και υψηλοί δείκτες φλεγμονής 15 ημέρες μετά το
εμβόλιο Astra Zeneca σε γυναίκα μέσης ηλικίας**

Όλγα Κατσούλη

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας

Ρευματολογική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ

Αιτία Προσέλευσης

- Γυναίκα, 62 ετών
- Από 5μηνου, παρατεινόμενο εμπύρετο έως 38.2°C, κυρίως βραδινές ώρες, χωρίς ρίγος ή άλλη συμπτωματολογία.
- 15 ημέρες προ της εμφάνισης του εμπύρετου, η ασθενής εμβολιάστηκε έναντι SARS-COV2 με τη 2^η δόση του εμβολίου Vaxzevria (AstraZeneca).

Ατομικό Αναμνηστικό

- Ελληνικής καταγωγής, κάτοικος Αθηνών, συνταξιούχος.
- Υποθυρεοειδισμός υπό αγωγή με Λεβοθυροξίνη.
- Καπνίστρια (40 pack/yrs)
- Οικογενειακό ιστορικό: ελεύθερο
- Δεν αναφέρει βρώση μη παστεριωμένων προϊόντων, δεν έχει κατοικίδια ζώα και δεν έχει ταξιδέψει εκτός Ελλάδας το τελευταίο έτος.

- Προ μηνός η ασθενής νοσηλεύτηκε σε Παθολογική Κλινική για διερεύνηση εμπύρετου αγνώστου αιτιολογίας → πλήρης εργαστηριακός, απεικονιστικός & ενδοσκοπικός έλεγχος

WBC	8740
NEU	6275
LYM	1896
HT	34.4
HB	11.3
MCV	95.8
MCH	31.5
PLT	337000
TKE	111
CRP	104 (<7)
INR	1.21
APTT	34.6
Ινωδογόνο	773

GLU	114
UR	26
CR	0.7
Ca ⁺²	9.4
AST	17
ALT	19
ALP	77
γGT	21
Γενική ούρων	κ.φ

Quantiferon	Αρνητικό
Widal	Αρνητική
Wright	Αρνητική
Κ/ες αίματος	-
Κ/α ούρων	-
Κ/α κοπράνων	-

HBV	-
HCV	-
HAV	-
HIV	-
EBV	-
CMV	-
T. pallidum	-

PCR SARS COV2	-
---------------	---

CT Εγκεφάλου: κφ

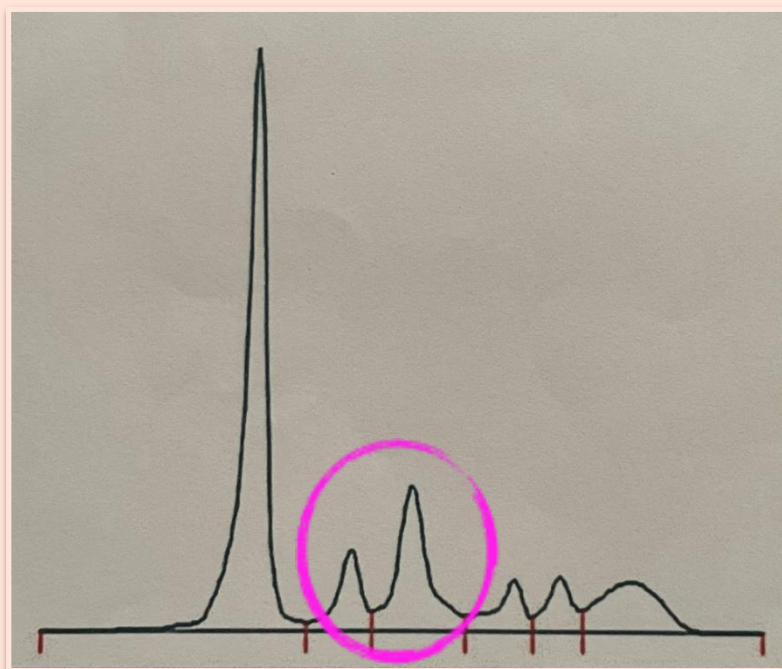
CT Θώρακος/Κοιλίας:

- μικρή περικαρδιακή συλλογή
- εντύπωση ομόκεντρης πάχυνσης τοιχώματος ανιούσας αορτής, αορτικού τόξου, κατιούσας θωρακικής και κοιλιακής αορτής.
- αδένωμα ΑΡ επινεφριδίου (δ:1.5εκ)

ECHO καρδιάς: μικρή ποσότητα περικαρδιακού υγρού

Ενδοσκόπηση πεπτικού: κφ

ANA	-
dsDNA	-
ENAs	-
AMA	-
ASMA	-
c-ANCA	-
p-ANCA	-
aCL IgG	-
aCL IgM	-
β2GPI IgG	-
β2GPI IgM	-



Ανοσοκαθήλωση (-)

- ▶ Διενεργήθηκε ρευματολογική εκτίμηση → υποψία πιθανού ρευματολογικού νοσήματος.



Η ασθενής εξήλθε με οδηγία να επανεκτιμηθεί σε τακτική βάση με νέο εργαστηριακό έλεγχο.

- ▶ Λόγω υποτροπής εμπυρέτου → προσήλθε στο ΕΙ Ρευματολογικό της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση.

Κλινική Εξέταση

- ΑΠ (ΔΕ άκρο):120/80mmHg, ΑΠ (ΑΡ άκρο):125/80mmHg, HR: 75bpm, SpO2: 98 (FiO2:21%), Θ: 36°C.
- Όψη/θρέψη: **πάσχουσα**
- Δέρμα: κφ
- Λεμφαδένες (-)
- Αναπνευστικό ψιθύρισμα: ομότιμο αμφω
- S1,S2: SR, χωρίς πρόσθετους ήχους
- Κοιλιά: κφ , ήπαρ/σπλήνα (-)
- Μυοσκελετικό: χωρίς ενεργό αρθρίτιδα, μυϊκή ισχύς: 5/5 σε όλες τις μυϊκές ομάδες.
- Αδρή νευρολογική εξέταση: κφ
- Περιφερικές σφύξεις: ομότιμα ψηλαφητές/ Κροταφικές αρτηρίες: ομότιμα ψηλαφητές, χωρίς παρουσία σκληρίας.

► Η ασθενής προσκομίζει από εξωτερικό εργαστήριο:

- triplex κροταφικών αρτηριών → αρνητικό για εικόνα γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας
- νέο εργαστηριακό έλεγχο

WBC	7520
NEU	3985
LYM	2707
HT	33
HB	11
MCV	94
MCH	30
PLT	319000

TKE	108
CRP	85 (<7)

FERR	560
------	------------

► Δεδομένου ευρημάτων από τη CT (ομόκεντρη πάχυνση τοιχώματος ανιούσας αορτής, αορτικού τόξου, κατιούσας θωρακικής και κοιλιακής αορτής) + περικαρδίτιδα → υποψία Αορτίτιδας



Ζητήθηκε επιπλέον έλεγχος με:

- PET-CT Scan
- p-ANCA/c-ANCA
- IgG4

- ▶ **PET-CT Scan:** αυξημένη υπερμεταβολική δραστηριότητα στα τοιχώματα θωρακικής και κοιλιακής αορτή και μεγάλων κλάδων της (υποκλείδεις, καρωτίδες, κοινές λαγόνιες αρτηρίες).



Αορτίτιδα

- ▶ **p-ANCA (anti-MPO):** (-)
- ▶ **c-ANCA (anti-PR3):** (-)
- ▶ **Ποσοτική Μέτρηση IgG4:** κφ



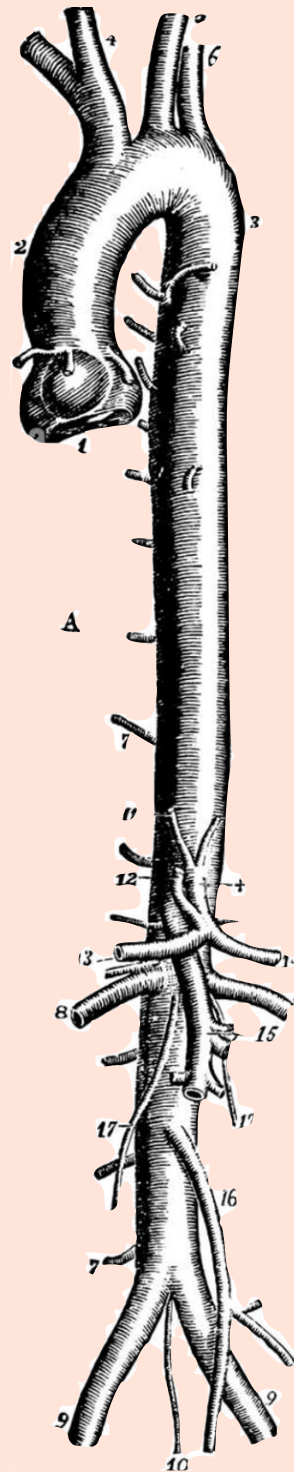
- ▶ Η ασθενής τέθηκε άμεσα σε αγωγή με GCs (50mg/d ισοδύναμα πρεδνιζολόνης) + μηνιαίες ώσεις iv Κυκλοφωσφαμίδης.
- ▶ Στην τελευταία επίσκεψη της ασθενούς (μετά τη 2η ώση Κυκλοφωσφαμίδης):
 - ✓ η συμπτωματολογία είχε υφεθεί πλήρως
 - ✓ οι δείκτες φλεγμονής είχαν υποχωρήσει πλήρως [TKE: 10, CRP: 5 (<7)] και η ασθενής δεν εμφάνιζε αναιμία (Ht: 42.3%, Hb:13.7g/dl)
- ▶ Η ασθενής βρίσκεται σε διαδικασία tapering της κορτιζόνης ενώ παράλληλα συνεχίζει τη μηνιαία χορήγηση Κυκλοφωσφαμίδης μέχρι την ολοκλήρωση 6 ώσεων → αγωγή συντήρησης με Tocilizumab.

Αορτίτιδα

Ετερογενές φάσμα νοσημάτων με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις → φλεγμονή αορτικού τοιχώματος

Λοιμώδης

Μέσω διασποράς από τα vasa vasorum σε τμήματα με προϋπάρχουσα παθολογία (πχ: αθηρωματική πλάκα, ανευρύσματα, αορτικό τραύμα, ενδοκαρδίτιδα)



Μη λοιμώδης

- Αγγειίτιδες
- Άλλα ρευματολογικά νοσήματα
- Διαταραχές ιστιοκυττάρων
- Κακοήθη νεοπλασμάτα

Λοιμώδης Αορτίτιδα

- Μυκωτικά ανευρύσματα ανήκουν στο 0,7% - 26% όλων των αορτικών ανευρυσμάτων.
- Αιματογενή μικροβιακή ανάπτυξη σε υπάρχον ανεύρυσμα ή σε παρακείμενο σημείο μόλυνσης.

Bacterial

Staphylococcus spp. (endocarditis)

Streptococcus spp. (endocarditis, pneumonia)

Non-typhoid *Salmonella* spp. (enteritis)

Escherichia spp. (multiple infections)

Treponema pallidum (syphilis)

Mycobacterium spp. (tuberculosis)

Virus-associated aortitis

HIV (AIDS)

Hepatitis B

Hepatitis C

Herpes spp. (Herpes zoster)

Fungal* aortitis

Candida species

Aspergillus

Cryptococcus

- Αποικισμός αλλοιωμένου ενδοθηλίου → ενεργοποίηση κολλαγονολυτικών και ελαστολυτικών ενζύμων → σχηματισμός ανευρυσμάτων μέσα σε λίγες εβδομάδες.
- Ο COVID-19 πυροδοτεί ενεργοποίηση MMPs → πέψη κολλαγόνου ανευρυσματικού τοιχώματος → διαχωριστικά ανευρύσματα.

Μη λοιμώδης Αορτίτιδα

NON INFECTIOUS AORTITIS

Primary vasculitis

Large-vessel vasculitis

Giant-cell arteritis
Takayasu's arteritis

Other vasculitis

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)
Microscopic polyangiitis

Vasculitis associated with chronic inflammatory or autoimmune conditions

Rheumatoid arthritis
Sarcoidosis
Systemic lupus erythematosus
Behçet disease
Cogan syndrome
HLA-B27 associated spondyloarthropathies
Crohn's disease
Relapsing polychondritis
IgG4-related disease

Isolated aortitis

Chronic periaortitis

Retroperitoneal fibrosis
Inflammatory abdominal aortic aneurysm
Perianeurysmal aortitis

Άλλες αιτίες:

- Κακοήθη νεοπλασμάτα
- Διαταραχές των ιστιοκυττάρων (Erdheim-Chester)
- Immune Checkpoint Inhibitors
- Ιδιοπαθής

Κλινικές εκδηλώσεις

- Ευρύ φάσμα συμπτωμάτων
- Εξαρτώνται από την υποκείμενη αιτία
- Συχνά μη ειδική φύση συμπτωμάτων και σημείων



Υψηλός δείκτης υποψίας του κλινικού ιατρού
για να τεθεί έγκαιρα ακριβής διάγνωση

Clinical history



- Fever, weight loss, deterioration of general health**
- Aortic valve regurgitation**
- Pain (back, chest, abdomen)**
- Arterial stenosis (pulseless, hypertension)**
- Symptoms depending on the cause**

Potentially life-threatening (aortic rupture)



LV-GCA → αορτή και κλάδοι της

- Από το 1932 Horton et al περιέγραψαν τη συστηματική φύση της νόσου στα πρώτα περιστατικά.

1990 ACR Classification Criteria

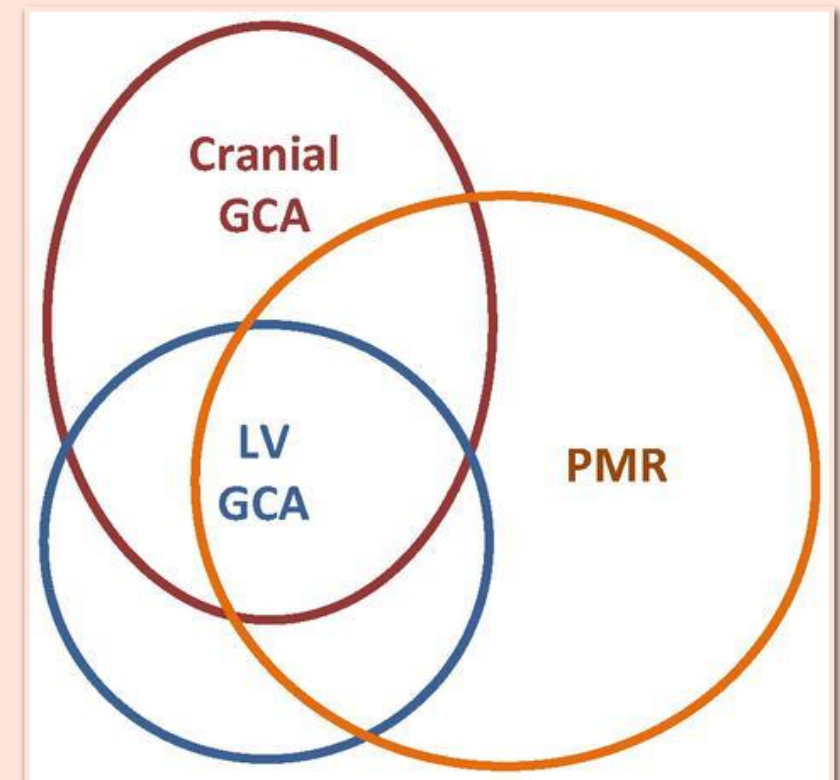
1. New onset headache
2. Age of disease onset ≥ 50 years old
3. Temporal artery abnormality: tender to palpation or decreased pulsation, unrelated to atherosclerosis of the cervical arteries
4. Elevated erythrocyte sedimentation rate
5. Abnormal artery biopsy showing vasculitis with mononuclear infiltration or granulomatous inflammation. Multinucleated giant cells are usually present

- > 90% ευαισθησία & ειδικότητα σε επιλεγμένους ασθενείς με αγγειίτιδα
- Χαμηλή ευαισθησία και κακή θετική προγνωστική αξία στην καθ'ημέρα πράξη



“headache disease”

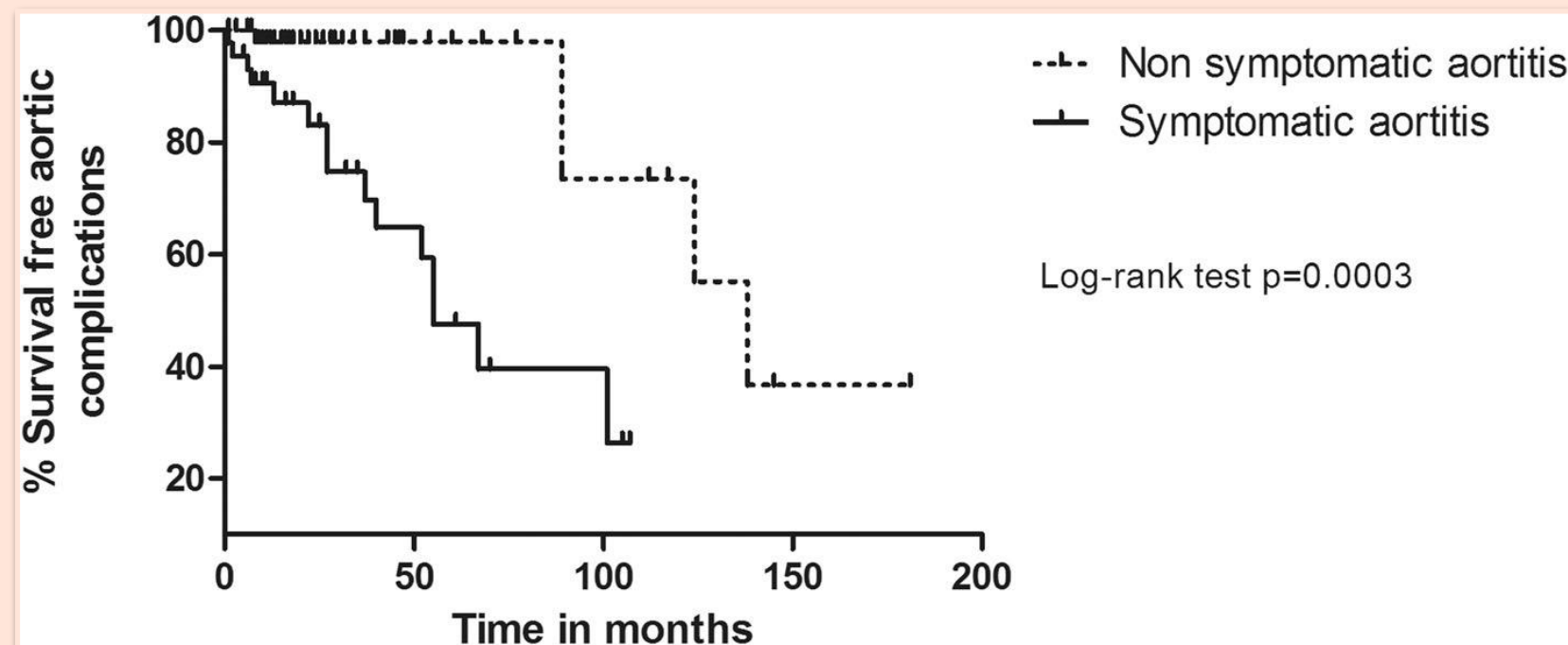
- Σε νεκροψίες : 80% των ασθενών είχαν στοιχεία συστηματικής αγγειίτιδας LV



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event



Η παρουσία συμπτωμάτων αορτίτιδας κατά τη διάγνωση (HR 6,64 [1,95, 22,6] $p = 0,002$) και η υποτροπή GCA (HR 3,62 [1,2, 10,9] $p = 0,02$) ήταν παράγοντες που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση αορτικών επιπλοκών.

Takayasu Aortitis (“Pulseless disease”)



- Χρόνια, κοκκιωματώδης, νεκρωτική LV αγγειίτιδα
- Προσβολή αορτής και κλάδων της → στένωση (πιο συχνά), ανευρύσματα & διαχωρισμοί
- Ετήσια επίπτωση 0,3–3,4/1.000.000
- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας <50 ετών, κυρίως ασιατικής φυλής.
- 2 στάδια εξέλιξης: “Pre-pulseless” → μη ειδικά συμπτώματα συστηματικής φλεγμονής
 Όψιμη αποφρακτική φάση → συμπτώματα αορτικής προσβολής
 +/- ενδιάμεσες εξάρσεις

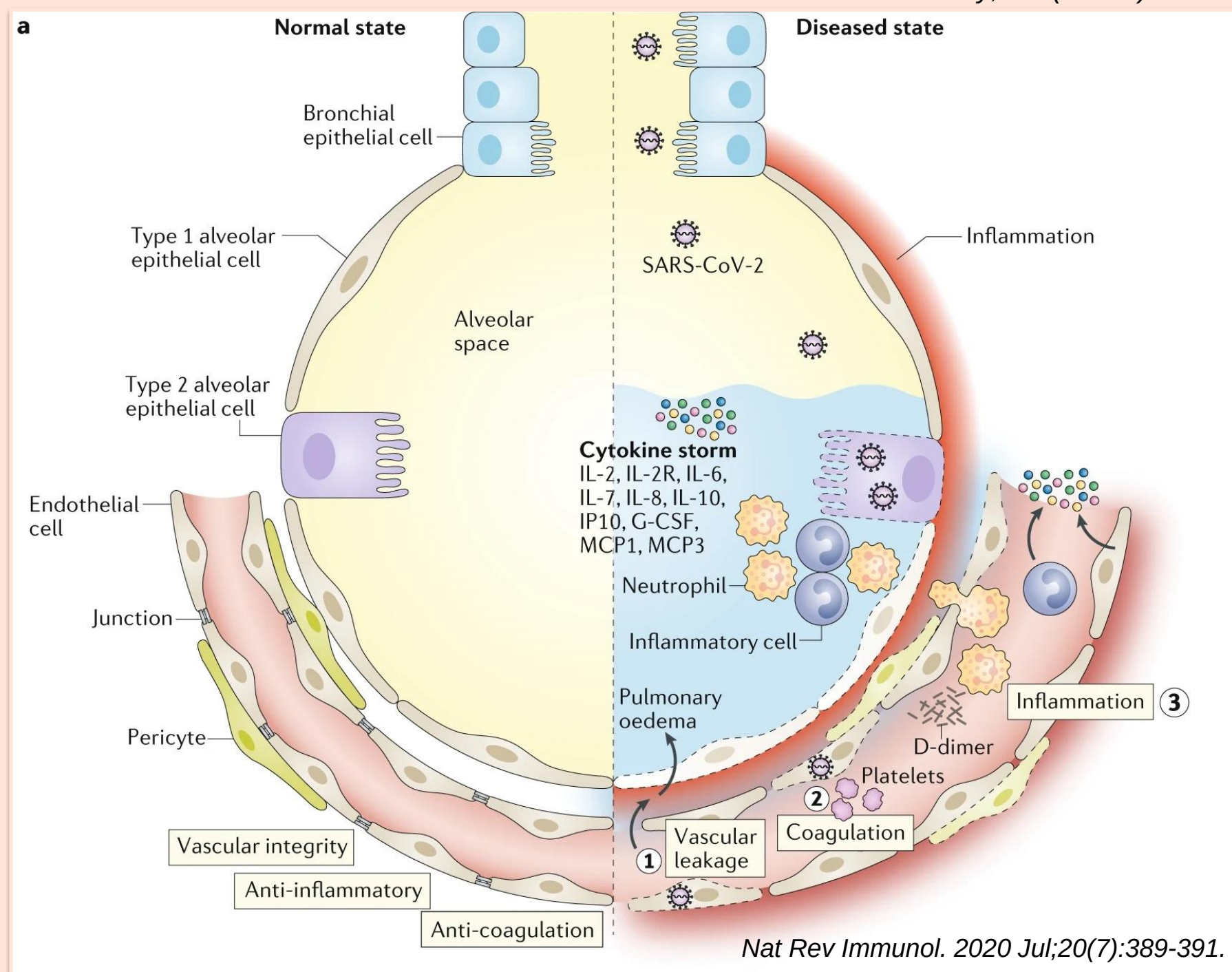
Symptom	%
Vascular	100
Carotid bruit	70
Claudication of	
Upper limbs	62
Lower limbs	32
Pulse deficit on	
Upper limbs	53
Lower limbs	15
Carotodynia	32
Femoral bruit	3
Renal bruit	2
Neurological	57
Dizziness	33
Visual aberrations	20-30
Visual loss	< 10
Stroke	< 10
Transient ischaemic attack	< 10

Musculoskeletal	53
Chest wall pain	30
Joint pain	30
Myalgia	10-20
Constitutional	43
Malaise	30-40
Fever	20-30
Weight loss	20
Night sweats	< 5
Cardiac	38
Aortic regurgitation	20
Angina	10
Palpitations	< 10
Congestive heart failure	< 10
Pericarditis	< 5
Myocardial infarction	< 5

SARS-CoV-2 & Ενδοθηλίτιδα

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένα ενεργό παρακρινές, ενδοκρινές και αυτοκρινές όργανο, απαραίτητο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και τη διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης.

Lancet. 2020 2-8 May; 395(10234): 1417–1418.



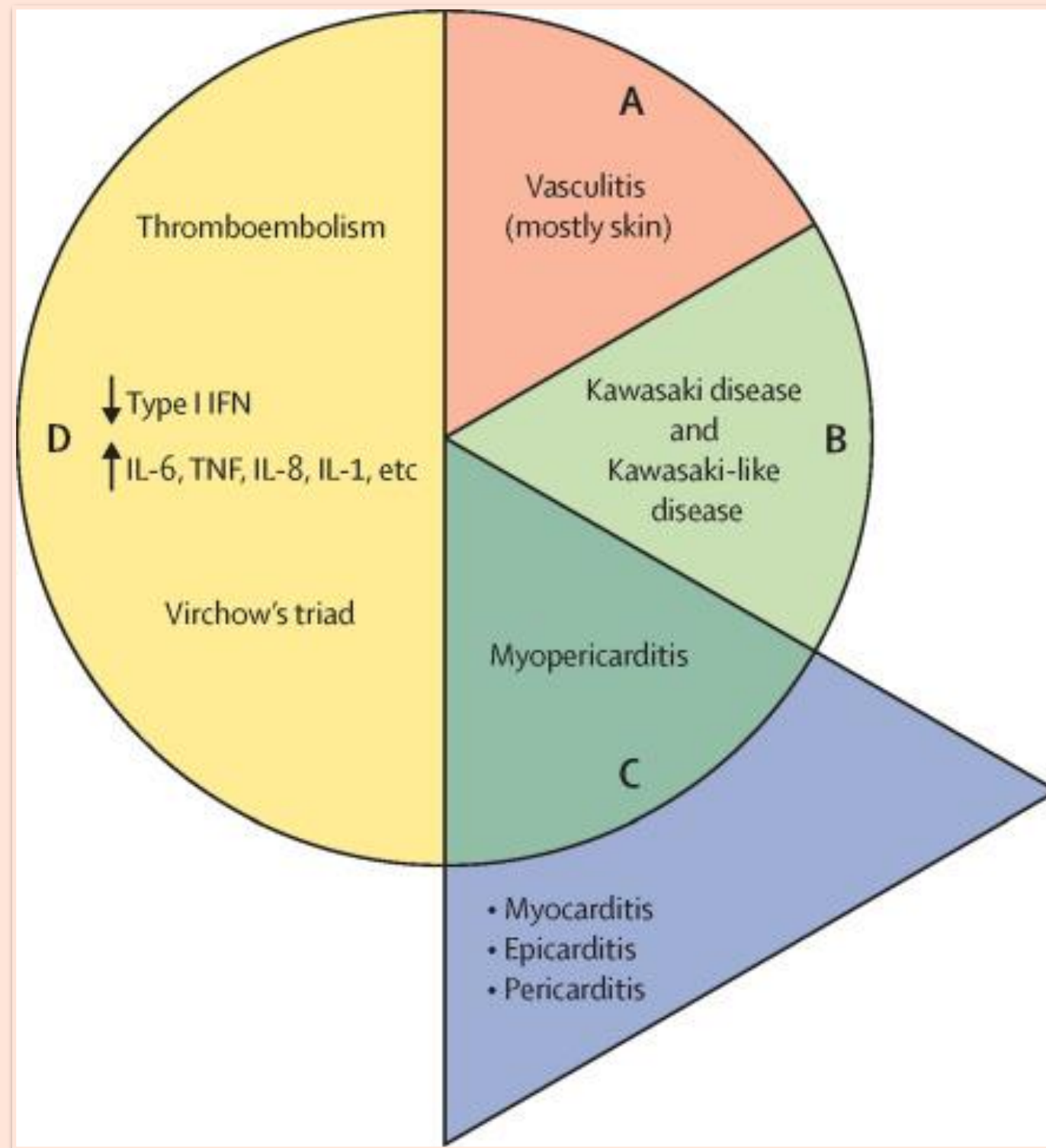
Υποδοχέας ACE2:

✓ Πνευμονοκύτταρα τύπου II

✓ Ενδοθηλιακά κύτταρα
πολλαπλών οργάνων

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, μετατοπίζοντας την αγγειακή ισορροπία → αγγειοσυστολή & ισχαιμία οργάνων, φλεγμονή & οίδημα ιστού και υπερπηκτική κατάσταση.

Τύποι αγγειοιτιδικής νόσου στη λοίμωξη από Sars-CoV2



COVID-19 AstraZeneca Vaccine Analysis Print

All UK spontaneous reports received between 04/01/21 and 11/05/22 for COVID-19 vaccine Oxford University/AstraZeneca.

A report of a suspected ADR to the Yellow Card scheme does not necessarily mean that it was caused by the vaccine, only that the reporter has a suspicion it may have. Underlying or previously undiagnosed illness unrelated to vaccination can also be factors in such reports. The relative number and nature of reports should therefore not be used to compare the safety of the different vaccines. All reports are kept under continual review in order to identify possible new risks.

Cardiac disorders SOC TOTAL	11472	201
------------------------------------	--------------	------------

<i>Noninfectious pericarditis</i>		
Autoimmune pericarditis	1	0
Pericarditis	220	0

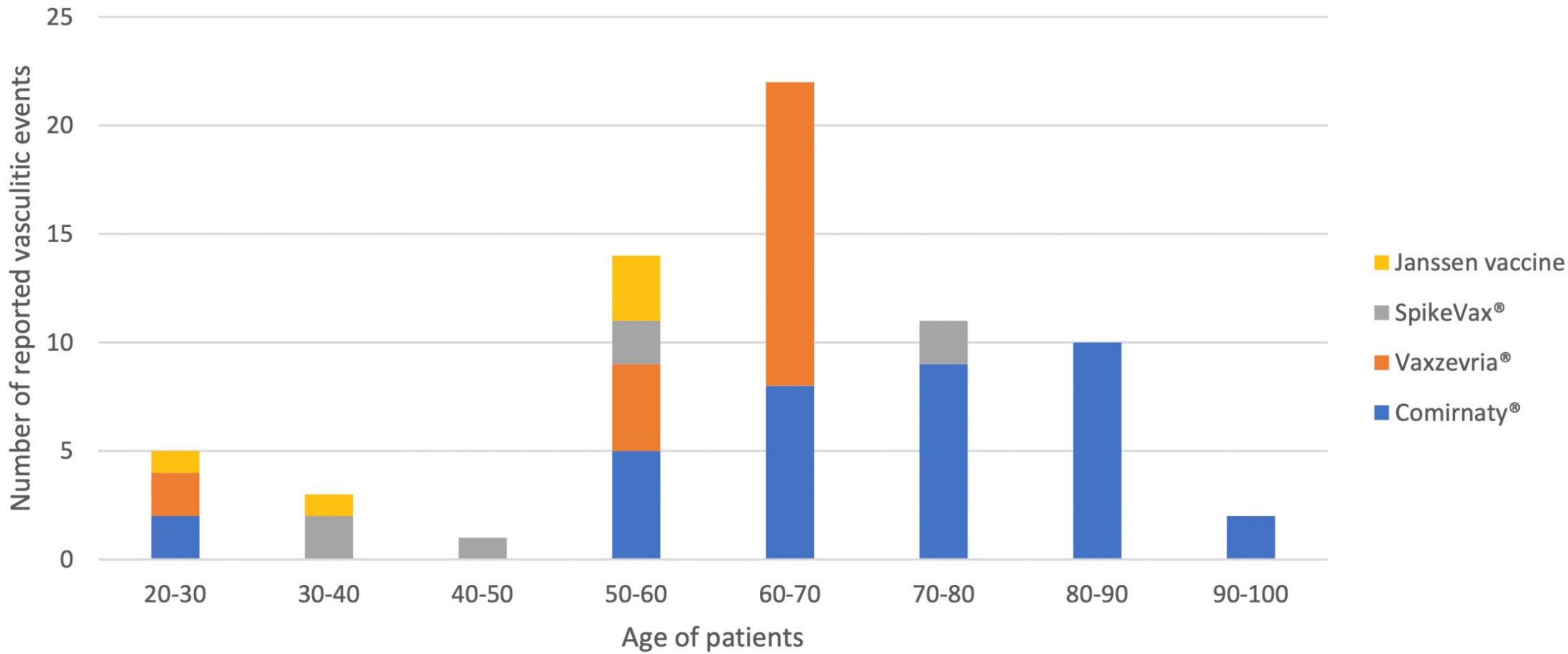
Vascular disorders SOC TOTAL	13964	76
-------------------------------------	--------------	-----------

<i>Aortic infections and inflammations</i>		
Aortitis	3	0
<i>Arterial infections and inflammations</i>		
Arteritis	6	0
Giant cell arteritis	65	0
<i>Vasculitides NEC</i>		
Behcet's syndrome	4	0
Diffuse vasculitis	2	1
Granulomatosis with polyangiitis	3	0
MAGIC syndrome	3	1
Vasculitis	116	2

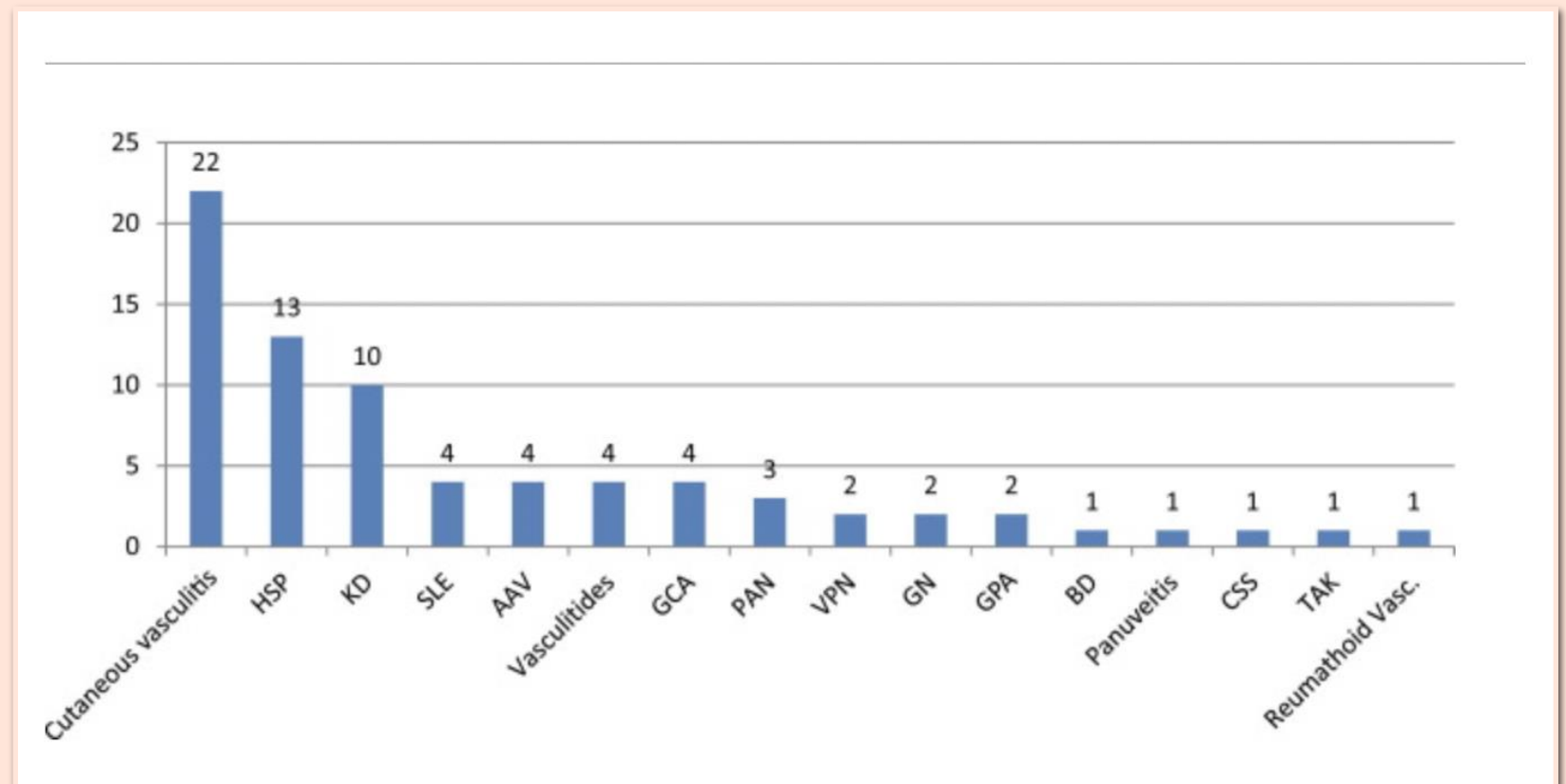
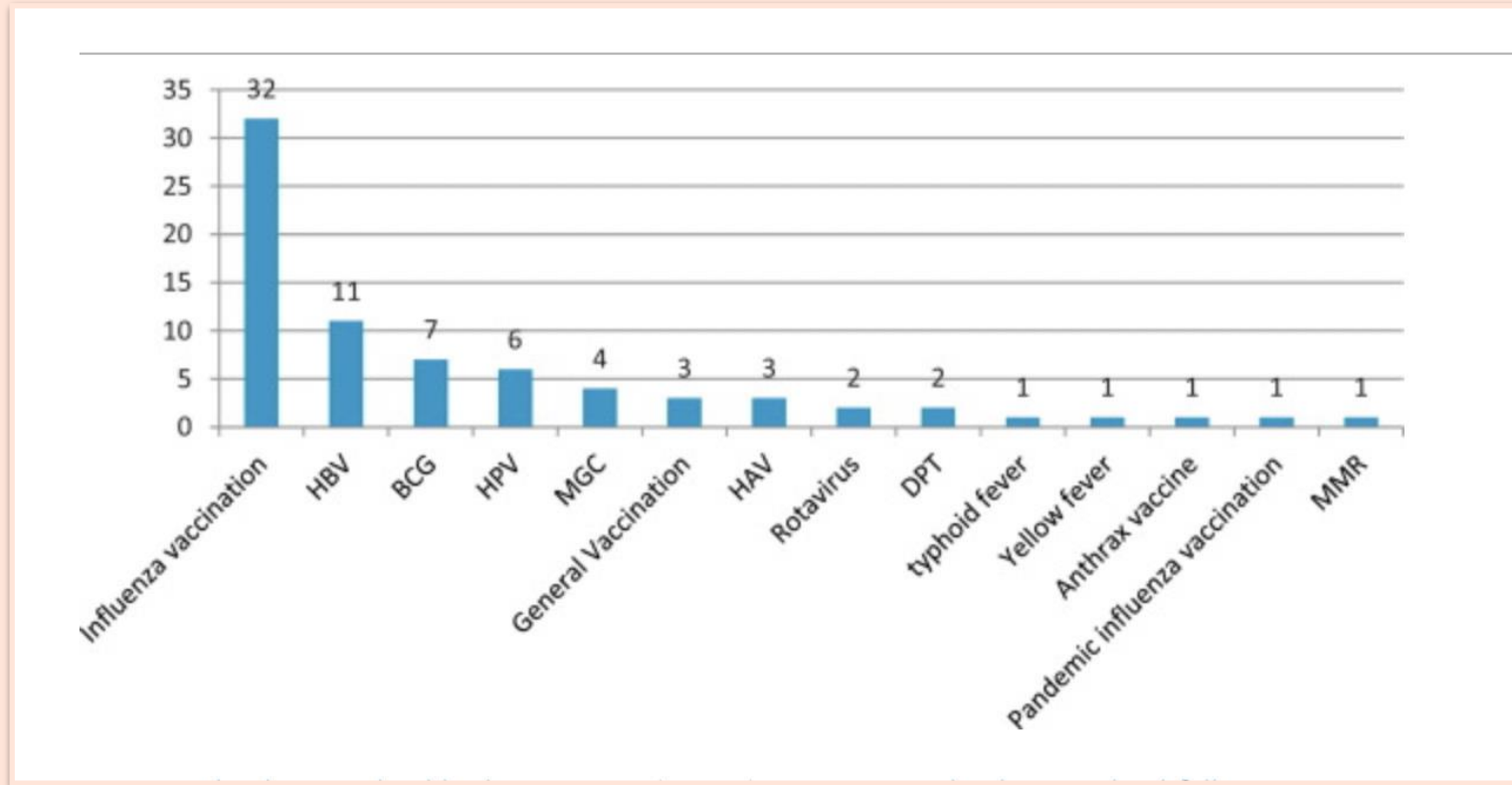
In the period from January 6th, 2021 until August 7th, 2021 the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Table 4. Overview of reported cases of vasculitic events in the Netherlands for COVID-19 vaccines (spontaneous and LIM)

Brand	Comirnaty®	Vaxzevria®	SpikeVax®	Janssen vaccine
N Total	36	20	7	5
N Men (percentage)	12 (33.3%)	5 (25%)	2 (28.6%)	3 (60%)
N women (percentage)	24 (66.7%)	15 (75%)	5 (71.4%)	2 (40%)
After Dose 1 (percentage)	22 (61.1%)	19 (95%)**	4 (57.1%)	5 (100%)
After Dose 2 (percentage)	14 (38.9%)	2 (10%)**	3 (42.9%)	N/A
Median age (range)	73.5 (24 – 98)	62 (22 – 69)	54 (32 – 73)	52 (27 – 53)
Mean TTO [#] (range) in days	8.6 (0.2 – 24)	9.3 (0.25 – 26)	5.9 (1 – 16)	4.6 (2 – 9)
Median TTO (IQR ^{\$}) in days	7 (2 – 15.75)	8 (3.75 – 12.75)	3 (3 – 10)	4 (2.5 – 7)
Percentage patient recovered or recovering (at time of reporting)	80.6%	80%	71.4%	80%
PT	10x vasculitis 9x cutaneous vasculitis 9x giant cell arteritis 4x vasculitic rash 2x apillaritis 1x ANCA	14x vasculitis 2x vasculitic rash 2x microscopic polyangiitis 1x ANCA 1x giant cell arteritis 1x palpable purpura	2x vasculitic rash 1x vasculitis 1x susac's syndrome 1x injection site vasculitis 1x giant cell arteritis 1x erythema elevatum diutinum	4x vasculitis 1x urticarial vasculitis



Systematic literature review 1st January 1994 to 30th June 2014.



- Το υψηλό ποσοστό μετάδοσης της νόσου COVID 19 και η έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας οδήγησαν στην ταχεία ανάπτυξη εμβολίων.

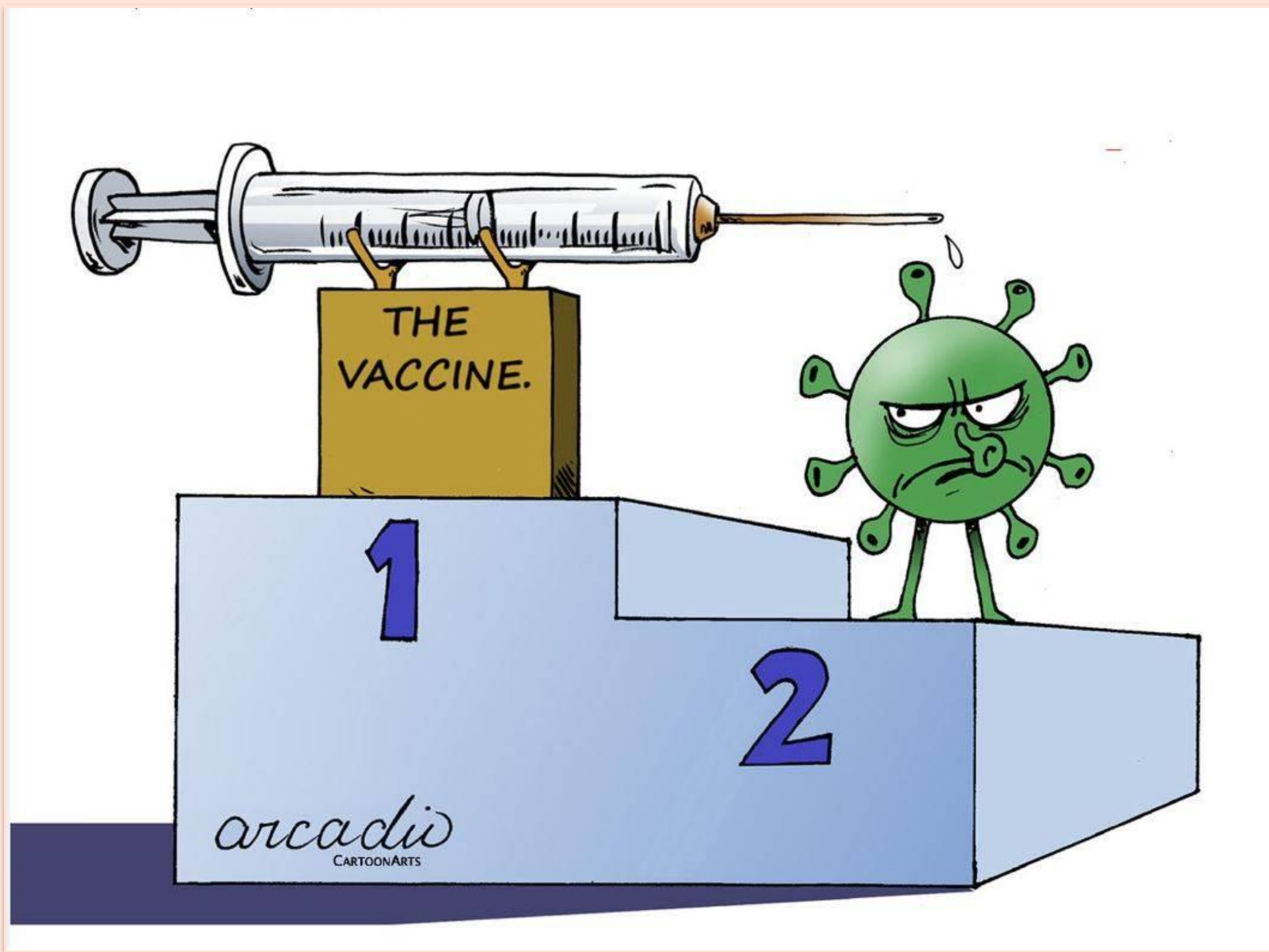


- Μέχρι τα τέλη του 2020,

- ✓ αρκετά εμβόλια ήταν διαθέσιμα για χρήση σε διάφορες χώρες
- ✓ > 40 υποψήφια εμβόλια βρίσκονταν σε δοκιμές σε ανθρώπους
- ✓ > 150 ήταν σε προκλινικές δοκιμές

} → post-vaccination AEs ?

- Μέχρι σήμερα, το εμβόλιο της γρίπης είναι υπεύθυνο για τις περισσότερες περιπτώσεις αγγειίτιδας μετά τον εμβολιασμό.
- Η παθογένεια της post-COVID 19 vaccination αγγειίτιδας παραμένει ασαφής → λοίμωξη COVID 19 ?
- Με βάση τις αναφορές αγγειίτιδας, τη χρονική συνάφεια και την έλλειψη άλλων πιθανών αιτιών → μια αιτιολογική σχέση αγγειίτιδας και εμβολιασμού κατά COVID-19 → περαιτέρω διερεύνηση.



Σας ευχαριστώ πολύ!