

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA



MIRIAM LIÑÁN ALONSO

10/3/2023

Tocilizumab in visual involvement of giant cell arteritis: a multicenter study of 471 patients

Javier Loricera^{*}, Santos Castañeda^{*}, Clara Moriano^{*}, Javier Narváez^{*}, Vicente Aldasoro, Olga Maiz, Rafael Melero, Ignacio Villa, Paloma Vela, Susana Romero-Yuste, José L. Callejas, Eugenio de Miguel, Eva Galíndez-Agirregoikoa, Francisca Sivera^{*}, Jesús C. Fernández-López, Carles Galisteo, Iván Ferraz-Amaro^{*}, Julio Sánchez-Martin, Lara Sánchez-Bilbao, Mónica Calderón-Goercke, Alfonso Casado, José L. Hernández[†], Miguel A. González-Gay^{*} and Ricardo Blanco^{*}; on behalf of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group[‡]

Ther Adv Musculoskelet Dis
2022, Vol. 14: 1–16
DOI: 10.1177/
1759720X221113747
© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series

Page E. Crew,^{1,§} Winston E. Abara,² Lynda McCulley,¹ Peter E. Waldron,¹ Robert D. Kirkcaldy,² Emily J. Weston,² Kyle T. Bernstein,² S. Christopher Jones,¹ and Susan J. Bersoff-Matcha¹

¹Division of Pharmacovigilance, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland; and
²Division of Sexually Transmitted Disease (STD) Prevention, National Center for Human Immunodeficiency Virus (HIV)/AIDS, Viral Hepatitis, STD and Tuberculosis Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

European Journal of Internal Medicine 87 (2021) 115–118



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Letter to the Editor

How specific are elevated IgG4 levels for IgG4-related disease?



Tocilizumab in visual involvement of giant cell arteritis: a multicenter study of 471 patients

Javier Loricera^{*}, Santos Castañeda^{*}, Clara Moriano^{*}, Javier Narváez^{*}, Vicente Aldasoro, Olga Maiz, Rafael Melero, Ignacio Villa, Paloma Vela, Susana Romero-Yuste, José L. Callejas, Eugenio de Miguel, Eva Galíndez-Agirregoikoa, Francisca Sivera^{*}, Jesús C. Fernández-López, Carles Galisteo, Iván Ferraz-Amaro^{*}, Julio Sánchez-Martín, Lara Sánchez-Bilbao, Mónica Calderón-Goercke, Alfonso Casado, José L. Hernández[†], Miguel A. González-Gay[†] and Ricardo Blanco[†]; on behalf of the Tocilizumab in Giant Cell Arteritis Spanish Collaborative Group[‡]

Ther Adv Musculoskelet Dis

2022, Vol. 14: 1–16

DOI: 10.1177/
1759720X221113747

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
[sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

- Vasculitis más frecuente en ancianos
- Complicación más grave es la pérdida visual por afectación de ramas oftálmicas de la carótida interna
- Diagnóstico y tratamiento precoz para evitar afectación ocular
- La información sobre la eficacia de tocilizumab (TCZ) para esta complicación es escasa y controvertida

Revisión de serie de ACG tratadas con TCZ, para ver su papel en la prevención de nuevas complicaciones visuales y su eficacia cuando esta manifestación ya estaba presente antes del inicio de TCZ

- Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó 471 pacientes diagnosticados de ACG y tratados con TCZ desde Enero 2014 a Mayo 2020
- Antes del inicio de TCZ todos habían sido recibidos altas dosis de Glc, se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de TCZ
- Los pacientes fueron divididos en dos grupos, según la presencia o no de manifestaciones visuales a lo largo del curso de la enfermedad
 - Pérdida visual transitoria
 - Pérdida permanente
 - Diplopia
 - Visión borrosa
- Posteriormente se divide a los pacientes según la presencia o no de síntomas visuales en el momento del inicio del TCZ y se valora su evolución
 - 1-10 días
 - 11-30 días
 - > 30 días
- Se comparan las características de los pacientes con pérdida visual permanente que mejoran tras TCZ frente a los que no

- Se incluyeron 471 (342 mujeres/129 hombres) pacientes con ACG tratados con TCZ (media de edad, 74 ± 9 años)
- Se observaron manifestaciones visuales en 122 casos (26%) de las cuales 81 estaban presentes al inicio de TCZ (60 pérdidas permanentes, 17 transitorias, 2 diplopías y 2 visión borrosa).

Table 1. Main features of 471 patients with giant cell arteritis at TCZ onset.

	Overall (<i>n</i> = 471)	GCA without visual involvement (<i>n</i> = 349)	GCA with visual involvement (<i>n</i> = 122)	GCA with PVL at TCZ onset (<i>n</i> = 60)	P visual versus nonvisual involvement	P PVL versus nonvisual involvement
General features						
Age at diagnosis (mean ± SD)	72 ± 9	71 ± 9	75 ± 8	75 ± 9	0.001	0.001
Age at TCZ onset (mean ± SD)	74 ± 9	73 ± 9	76 ± 8	76 ± 9	<0.0001	0.005
Female/male [% of female]	342/129 [73]	265/84 [76]	77/45 [63]	41/19 [68]	0.006	0.21
Time from GCA diagnosis to TCZ onset (months), median [IQR]	6 [2–18]	7 [2–22]	5 [1–12]	5 [1–10]	0.088	0.027
GCA fulfilling ACR 1990 criteria, <i>n</i> [%]	344 [73]	235 [67]	109 [89]	53 [88]	<0.0001	0.001
Positive TAB, <i>n</i> [%]	201 [43]	146 [42]	55 [45]	33 [55]	0.53	0.34
Clinical phenotype of GCA						
Cranial, <i>n</i> [%]	217 [46]	138 [40]	79 [65]	40 [67]	–	–
Extra-cranial, <i>n</i> [%]	80 [17]	80 [23]	0 [0]	0 [0]	<0.0001	<0.0001
Mixed, <i>n</i> [%]	174 [37]	132 [38]	42 [34]	20 [33]	–	–
Cardiovascular risk factors						
High blood pressure, <i>n</i> [%]	272 [58]	189 [54]	83 [68]	40 [67]	0.013	0.058
Dyslipidemia, <i>n</i> [%]	241 [51]	175 [50]	66 [54]	32 [53]	0.61	0.63
Diabetes, <i>n</i> [%]	81 [17]	50 [14]	31 [25]	16 [27]	0.007	0.016
Previous or current smoking history, <i>n</i> [%]	47 [10]	31 [9]	16 [13]	8 [13]	0.21	0.27
CHADS2 score ^a , median [IQR]	1 [1–2]	1 [0–2]	2 [1–2]	2 [1–2]	0.001	0.004
Ischemic manifestations						
Headache, <i>n</i> [%]	259 [55]	167 [48]	92 [75]	42 [70]	<0.0001	0.002
Jaw claudication, <i>n</i> [%]	112 [24]	63 [18]	49 [40]	26 [43]	<0.0001	<0.0001
Cerebrovascular accident, <i>n</i> [%]	5 [1]	2 [1]	3 [2]	1 [2]	0.11	0.38
Systemic manifestations						
Fever, <i>n</i> [%]	57 [12]	47 [13]	10 [8]	4 [7]	0.12	0.20
Constitutional syndrome, <i>n</i> [%]	175 [37]	132 [38]	43 [35]	20 [33]	0.55	0.47
PmR, <i>n</i> [%]	284 [60]	218 [62]	66 [54]	29 [48]	0.094	0.022
Large-vessel involvement, <i>n</i> [%]	254 [54]	211 [60]	43 [35]	20 [33]	<0.0001	<0.0001
Laboratory findings at the time of TCZ onset						
ESR, mm/first hour, median [IQR]	32 [12–57]	30 [11–54]	34 [15–67]	42 [12–67]	0.22	0.28

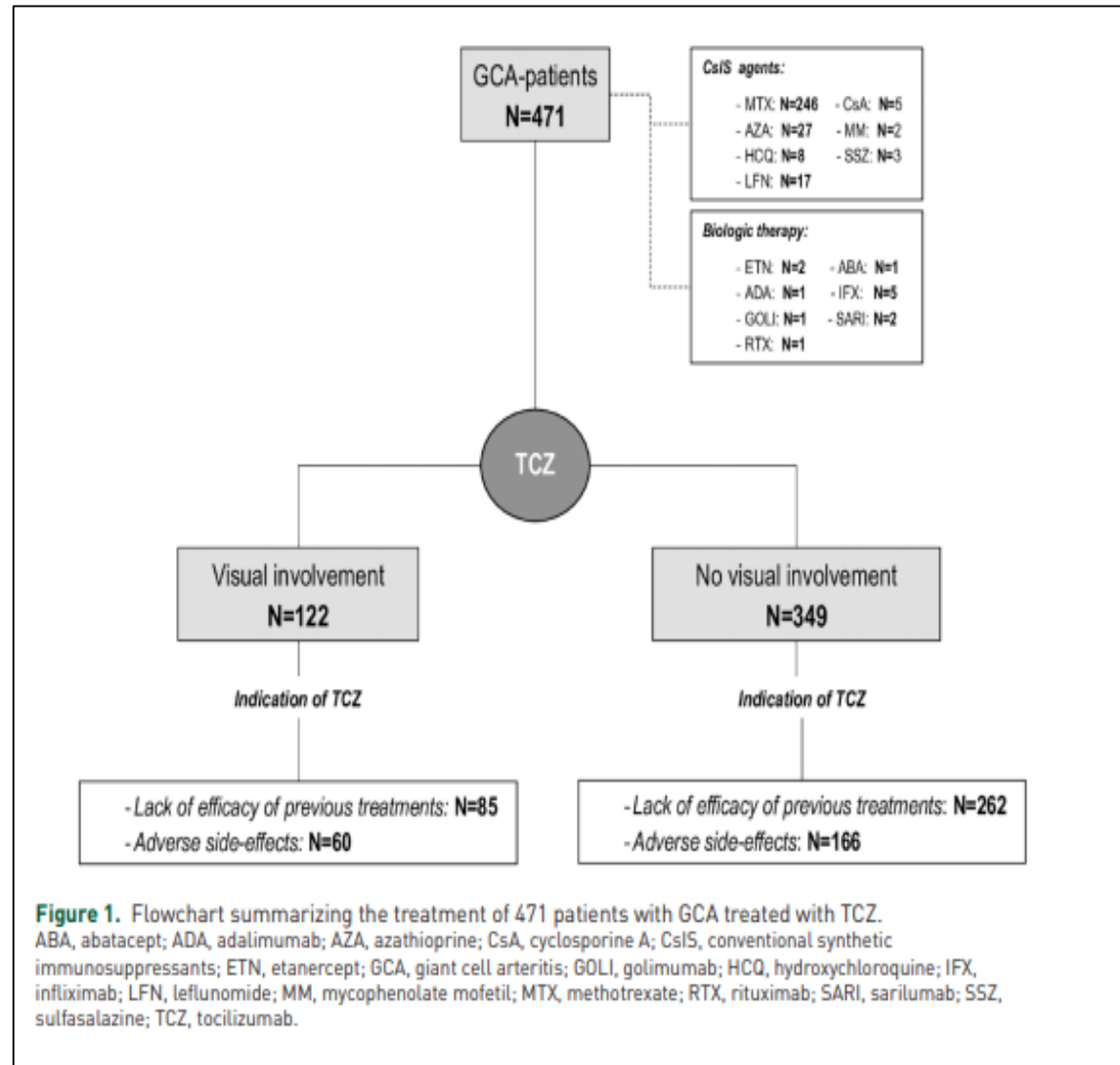
Table 1. (Continued)

	Overall (n=471)	GCA without visual involvement (n=349)	GCA with visual involvement (n=122)	GCA with PVL at TCZ onset (n=60)	P visual versus nonvisual involvement	P PVL versus nonvisual involvement
CRP (mg/dl), median [IQR]	1.5 [0.5–3.4]	1.4 [0.5–3.0]	1.5 [0.4–4.7]	1.5 [0.4–3.6]	0.042	0.30
Hemoglobin (g/dl), mean $\pm$ SD	12.6 $\pm$ 1.5	12.7 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.6	11.9 $\pm$ 1.4	0.016	<0.0001
Treatment at TCZ onset						
Prednisone dose, mg/day, median [IQR]	20 [10–40]	20 [10–30]	30 [15–45]	40 [30–50]	<0.0001	<0.0001
Methotrexate, n (%)	102 (22)	80 (25)	22 (18)	8 (13)	0.26	0.095
Leflunomide, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (2)	1 (2)	0.99	0.38
Azathioprine, n (%)	10 (2)	8 (2)	2 (2)	2 (3)	0.28	0.65
Hydroxychloroquine, n (%)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0.99	0.99
Antiplatelet, n (%)	216 (46)	142 (41)	74 (61)	36 (60)	<0.0001	0.004
Anticoagulant, n (%)	56 (12)	40 (11)	16 (13)	8 (13)	0.70	0.68
Lipid-lowering drug, n (%)	234 (50)	168 (48)	66 (54)	33 (55)	0.38	0.32
Antihypertensive drugs, n (%)	266 (56)	185 (53)	81 (66)	37 (62)	0.016	0.16
TCZ schedule						
TCZmono/TCZcombo	353/118	257/92	96/26	49/11	0.27	0.19
TCZ route						
IV/SC, (% IV)	238/233 (50)	176/173 (50)	62/60 (51)	33/27 (55)	0.94	0.51

ACR, American College of Rheumatology; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GCA, giant cell arteritis; IQR, interquartile range; IV, intravenously; PmR, polymyalgia rheumatica; PVL, permanent visual loss; SC, subcutaneously; SD, standard deviation; TCZ, tocilizumab; TCZcombo, tocilizumab in combination with conventional synthetic immunosuppressants (besides glucocorticoids); TCZmono, tocilizumab in monotherapy (besides glucocorticoids).

Statistical significance is expressed as bold characters.

*CHADS2-score: stratification tool to predict the 1-year risk of ischemic stroke in a non-anticoagulated patient with non-valvular atrial fibrillation. To calculate the CHADS2 score, patients are assigned different points based on the risk factors for stroke (congestive heart failure: 1 point; hypertension: 1 point; age 75 years or older: 1 point; diabetes mellitus: 1 point; stroke/transient ischemic attack: 2 points).



- Después de una media de 20 meses con TCZ y una media de seguimiento de 25 meses, ninguno de los pacientes sin afectación visual previa o con pérdida transitoria tuvo nuevos episodios después del inicio de TCZ, mientras que solo 11 de 60 (18%) pacientes con pérdida permanente experimentó alguna mejora.
- Los dos pacientes con diplopía y uno de los dos pacientes con visión borrosa mejoraron

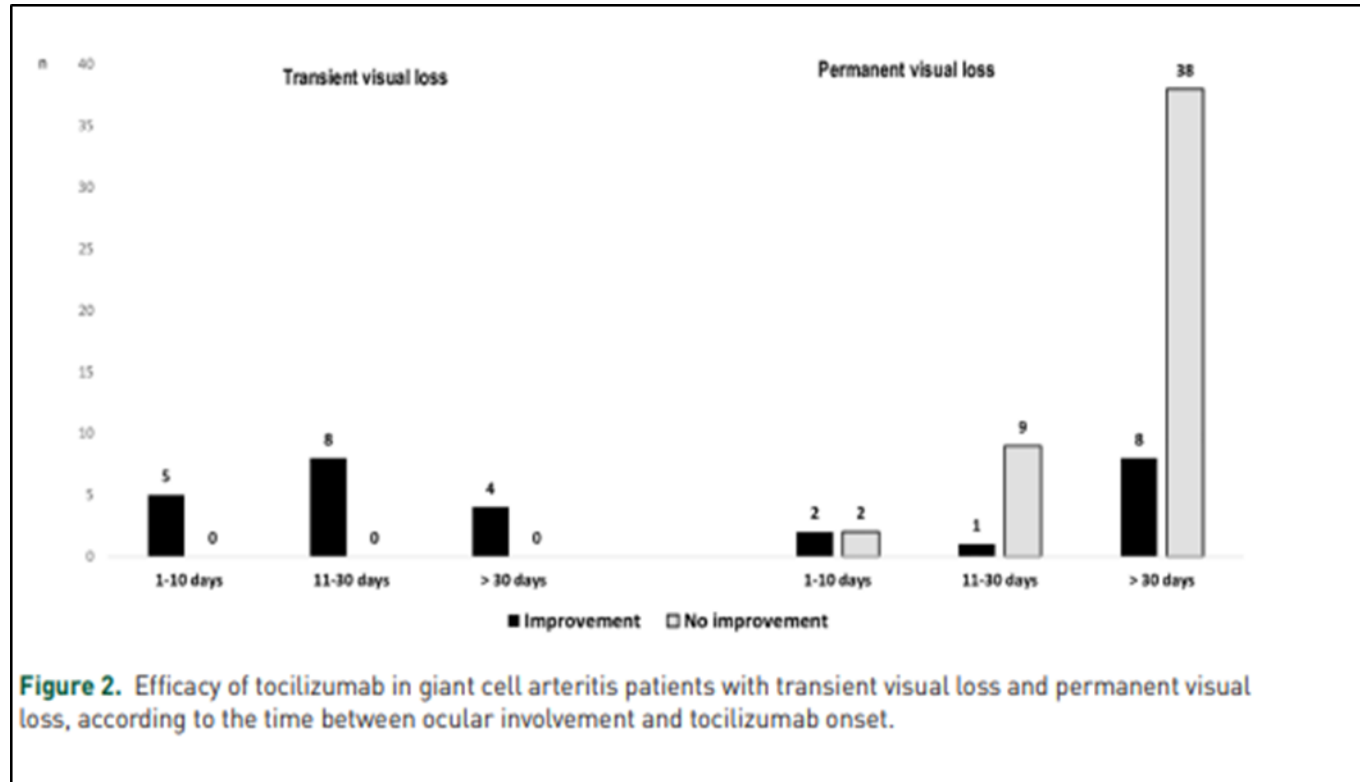
Table 2. Differences between patients with permanent visual loss who experienced visual improvement after TCZ onset and patients who did not improve: hazards ratios for visual improvement.

	Improvement (n = 11)	No improvement (n = 49)	p	HR (95% CI)
General features				
Age (years), mean ± SD	70 ± 11	77 ± 8	0.034	0.93 (0.87–0.99)
Gender, female/male [% female]	9/2 (82)	32/17 (65)	0.15	0.92 (0.29–3.00)
Time from visual symptoms to TCZ onset				
Median [IQR]	95 [21–180]	180 [40–450]	0.26	1.00 (0.99–1.00)
≤10 days, n [%]	2 (18)	2 (4)	0.28	2.48 (0.48–12.76)
11–30 days, n [%]	1 (9)	9 (18)	0.67	1.68 (0.77–3.66)
>30 days, n [%]	8 (73)	38 (78)	0.71	1.40 (0.37–5.32)
Cardiovascular risk factors				
High blood pressure	6 (55)	34 (69)	0.45	0.56 (0.16–1.99)
Dyslipidemia	8 (73)	24 (49)	0.16	3.03 (0.64–14.31)
Diabetes	4 (36)	12 (24)	0.45	1.80 (0.51–6.43)
Previous or current smoking history, n [%]	0 (0)	2 (4)	0.99	–
CHADS2 score, ^a median [IQR]	2 [0–2]	2 [1–2]	0.28	0.79 (0.40–1.56)
Ischemic manifestations				
Headache	7 (64)	35 (71)	0.71	0.72 (0.21–2.48)
Jaw claudication	6 (55)	20 (41)	0.51	1.69 (0.51–5.57)
Cerebrovascular accident	0 (0)	1 (2)	0.99	–
Systemic manifestations				
Fever	0 (0)	4 (8)	0.99	–
Constitutional syndrome	4 (36)	16 (33)	0.99	0.95 (0.28–3.24)
PmR	4 (36)	25 (51)	0.51	0.52 (0.15–1.81)
Large-vessel involvement	5 (45)	15 (31)	0.48	2.13 (0.65–7.01)
Laboratory findings				
ESR, mm/first hours, median [IQR]	44 [31–69]	36 [12–66]	0.54	1.01 (0.99–1.03)
CRP (mg/dl), median [IQR]	1.6 [0.4–4.1]	1.3 [1.0–2.3]	0.62	1.16 (0.87–1.21)
Hemoglobin (g/dl), mean ± SD	11.7 ± 1.1	12.0 ± 1.5	0.61	0.83 (0.52–1.34)
Pulses of IV MP at visual symptoms onset	7 (64)	35 (71)	0.72	0.73 (0.21–2.52)
Concomitant therapy at TCZ onset				
Prednisone dose (mg/day), median [IQR]	40 [30–45]	40 [29–50]	0.86	1.00 (0.97–1.04)

Table 2. (Continued)

	Improvement (n = 11)	No improvement (n = 49)	p	HR (95% CI)
Methotrexate	2 (18)	6 (12)	0.63	1.84 (0.40–8.54)
Other DMARDs	0 (0)	3 (6)	–	–
Antiplatelet	5 (45)	31 (63)	0.30	0.49 (0.14–1.71)
Anticoagulant	1 (9)	7 (14)	0.99	0.77 (0.90–6.80)
Lipid-lowering drug	8 (73)	25 (51)	0.17	2.93 (0.62–13.81)
Antihypertensive drug	6 (55)	31 (63)	0.71	0.65 (0.18–2.33)

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; IV, intravenously; MP, methylprednisolone; PmR, polymyalgia rheumatica; SD, standard deviation; TCZ, tocilizumab. Statistical significance is expressed as bold characters. *p* values refer to the difference between 'improvement' and 'nonimprovement' groups. ^aCHADS2-score: stratification tool to predict the 1-year risk of ischemic stroke in a non-anticoagulated patient with nonvalvular atrial fibrillation. To calculate the CHADS2 score, patients are assigned different points based on the risk factors for stroke (congestive heart failure: 1 point; hypertension: 1 point; age 75 years or older: 1 point; diabetes mellitus: 1 point; stroke/transient ischemic attack: 2 points).



- Los datos del estudio sugieren que TCZ podría ser útil para la prevención y el tratamiento de las manifestaciones visuales en la ACG
- Destacar que después del inicio de TCZ ningún paciente desarrolló nuevos síntomas visuales, ningún paciente con pérdida transitoria tuvo más episodios
- Sin embargo, una vez establecida la LPV, sólo unos pocos pacientes habían mejorado (18%)

Tocilizumab puede tener un efecto protector sobre el desarrollo de complicaciones visuales o la aparición de nuevas pérdidas transitorias de visión en pacientes con ACG.

Una vez que la pérdida permanente de visión se establece la recuperación es poco probable.

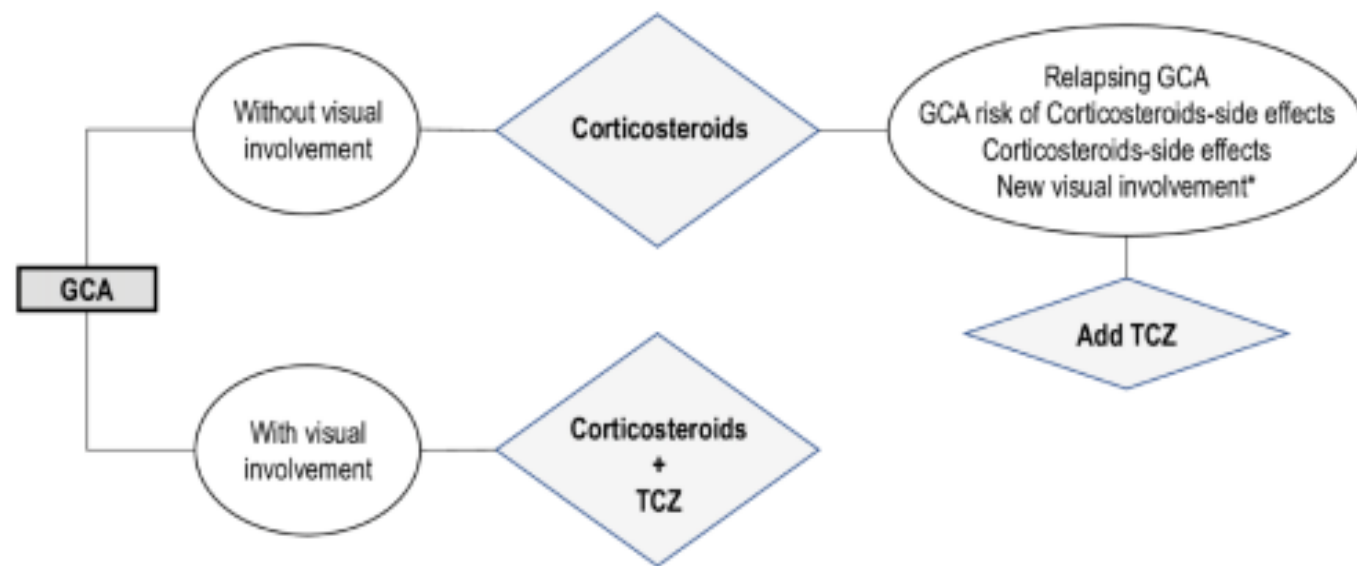
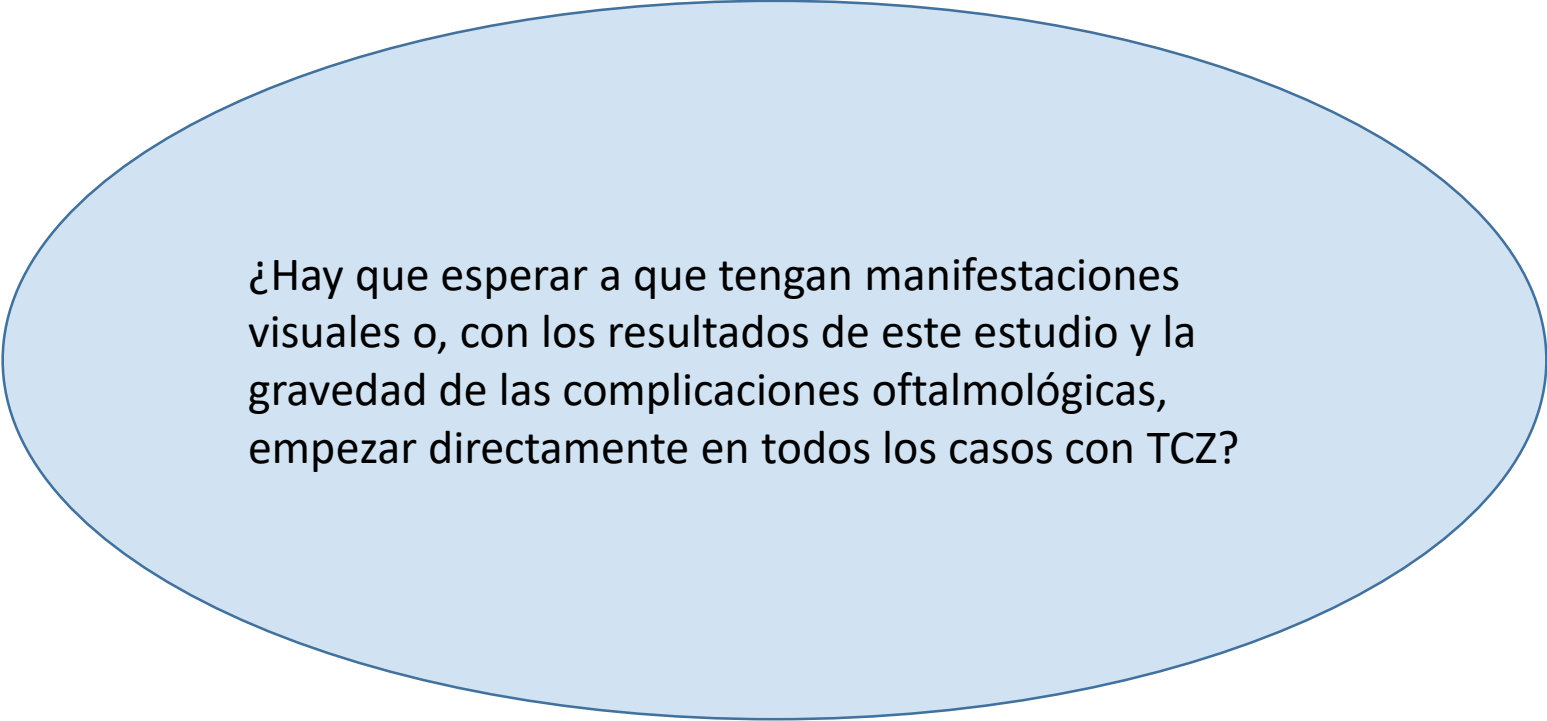


Figure 3. Proposed algorithm for the use of tocilizumab in giant cell arteritis with and without visual involvement.

GCA, giant cell arteritis; TCZ, tocilizumab.

*If new visual involvement, in addition to additional tocilizumab we recommend increased glucocorticoids dose.



¿Hay que esperar a que tengan manifestaciones visuales o, con los resultados de este estudio y la gravedad de las complicaciones oftalmológicas, empezar directamente en todos los casos con TCZ?



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Letter to the Editor

How specific are elevated IgG4 levels for IgG4-related disease?



- La enfermedad relaciona con IgG4 es un trastorno inflamatorio sistémico con potencial para afectar a casi todos los órganos
- El diagnóstico de la enfermedad por IgG4 se basa en hallazgos histopatológicos característicos junto con clínica y laboratorio.
- Puede haber pacientes con niveles normales de IgG4 sérica (IgG4s) lo habitual son niveles elevados, no es una característica exclusiva
- Elevación IgG4s no es exclusiva de la enfermedad por IgG4; patologías en su mayoría de naturaleza crónica inflamatoria, y hasta en el 5% de la población sana
 - ¿todos los pacientes con elevación de IgG4s tienen una enfermedad relacionada con IgG4?
 - ¿cómo de específica es la elevación de la IgG4 en la Enfermedad por IgG4?

- Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Leuven (Bélgica)
- Determinar las distintas entidades que pueden asociarse con IgG4 elevada
- Especificidad relativa de los niveles de IgG4 y de la ratio IgG4s/IgG en la enfermedad por IgG4.
- Asociación entre los niveles de IgG4s y el tipo y número de órganos afectados.

- Se identificaron pacientes en los que se había determinado el nivel de IgG4s en un periodo de 5 años (desde 2009 a 2014) de los servicios de Medicina Interna, Digestivo, Reumatología, Nefrología, Neumología y Hematología
- Punto de corte: 1,35 g/L
- Se excluyeron menores de 18 años, aquellos solicitados para estudios de inmunodeficiencias y pacientes de otros centros en los que existía limitación para recogida de datos.
- Se identificaron 6829 pacientes quedando incluidos 353 pacientes con una clínica de sospecha de enfermedad por IgG4, tras aplicar los criterios de exclusión.
- Se revisaron
 - Diagnóstico final
 - Datos demográficos
 - Resultados de biopsias
 - Hallazgos de imagen

- La media de edad fue de 52,8 (+/-18,1) años sin una diferencia significativa entre los grupos de enfermedad por IgG4 y los de no enfermedad.
- Se encontró un predominio masculino en la población en general algo más pronunciado en aquellos con enfermedad IgG4 ($p= 0,001$).
- De los 353 pacientes, 73 cumplieron criterios de enfermedad por IgG4 (definitivo 19 y 54 posible enfermedad por IgG4)

El porcentaje de pacientes con enfermedad por IgG4 aumentó conforme lo hizo la elevación del valor de punto de corte de la IgG4s, disminuyendo a su vez la sensibilidad. Resultados similares se obtuvieron con el incremento de la ratio de IgG4/IgG de 0,08 a valores más altos.

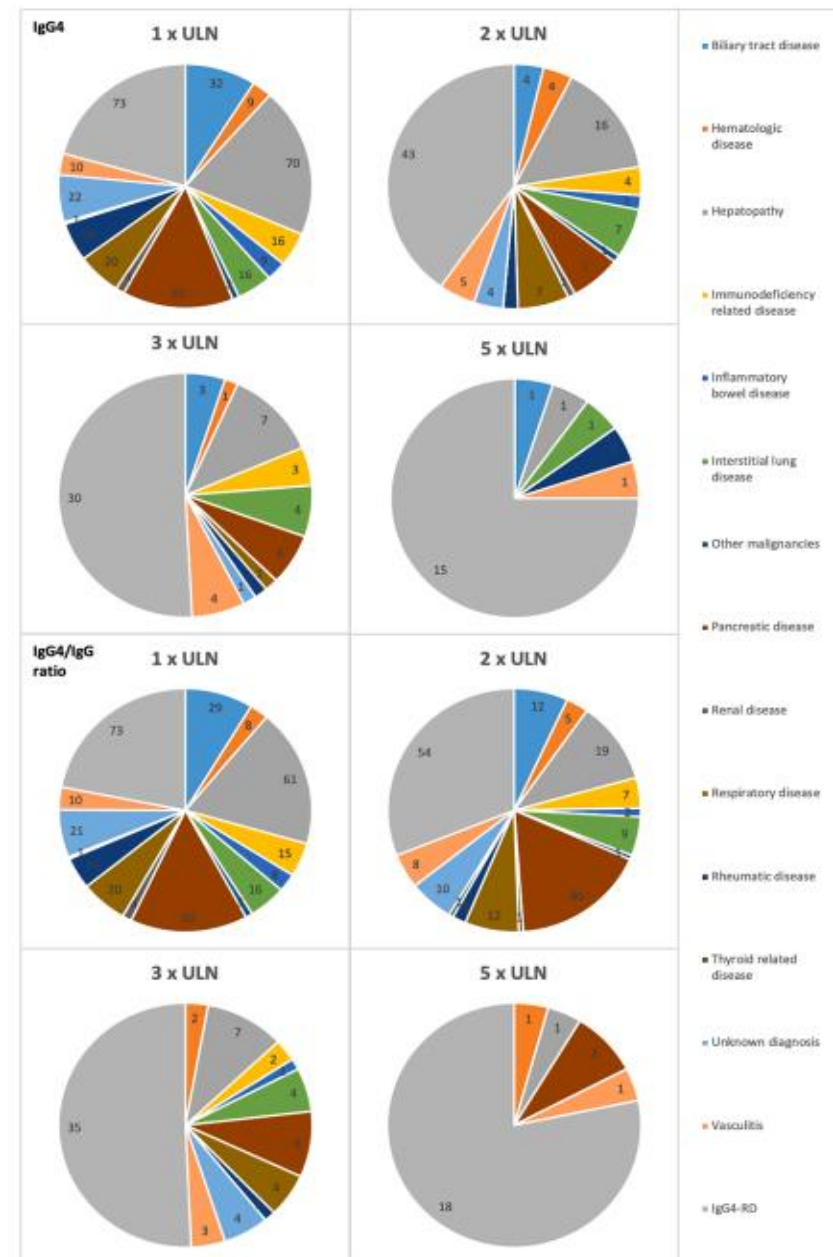


Fig. 1. Schematic representation of disorders associated with increasing ULN. Pie chart representation of disorders identified with serum IgG4 levels and IgG4/IgG ratio at 1-, 2-, 3- and 5 times the upper limit of normal (1.35 g/L for serum IgG4 levels and 0.08 for IgG4/IgG ratio), respectively, numbers inside the pie charts indicate the number of patients of that subset. Abbreviations: Ig: immunoglobulin, IgG4-RD: IgG4-related disease, ULN: upper limit of normal.

Table 1
Spectrum of diseases with elevated serum IgG4 levels.

Pathology	Mean IgG4 (g/L)	Mean IgG4/IgG Ratio	n	Pathology	Mean IgG4 (g/L)	Mean IgG4/IgG Ratio	n
No-IgG4-Related disease							
Biliary Tract Disease	2.28	0.1383	32	Other malignancies	1.98	0.1420	3
Biliary stricture or stone	1.91	0.0957	1	Ewing sarcoma	1.80	0.1139	1
Cholangiocarcinoma	1.60	0.0968	2	Mastitis Carcinomatosa	2.80	0.1684	1
Gilbert's Disease	2.15	0.2009	1	Mesothelioma	1.35	0.1436	1
Primary Biliary Cirrhosis	1.38	0.0613	1	Pancreatic Disease	2.13	0.1955	50
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	2.01	0.1483	11	CPTR mutant pancreatitis	1.64	0.2330	1
PSC Small Duct	1.90	0.1332	4	Chronic alcoholic pancreatitis	2.38	0.2254	6
PSC with associated IBD	2.88	0.1406	10	Chronic calcifying pancreatitis	2.23	0.1695	5
Secondary sclerosing cholangitis	2.85	0.1522	2	Chronic pancreatitis not specified	2.03	0.2277	10
Hematologic Disease	2.90	0.2232	9	Groove pancreatitis	1.72	0.1749	1
Acute Myeloid Leukemia	1.71	0.1196	1	Intraductal papillary mucinous neoplasm	4.24	0.2865	1
Diffuse large B-cell lymphoma	2.84	0.1711	1	Renal cysts and diabetes syndrome	1.81	0.1676	1
Hodgkin Disease	3.06	0.1654	1	Neuro-endocrine tumour	1.68	0.1565	2
Multicentric Castleman disease	2.99	0.0816	2	Pancreatic Cancer	2.30	0.1860	14
Panniculitis-like T-cell lymphoma	2.64	0.2722	1	Acute pancreatitis, not IgG4-related	1.76	0.1608	8
T-Acute lymphatic leukemia	1.82	0.0948	1	Pancreas Divisum	1.60	0.2336	1
Waldenström	2.19	0.2365	1	Renal Disease	2.17	0.1360	4
MGUS IgG4 type	5.85	0.7863	1	AA amyloidosis	2.18	0.1106	1
Hepathologic Diseases	2.41	0.1413	70	IgA nephritis	2.93	0.2077	1
Alcoholic Hepatitis	2.52	0.1873	4	Tubulo-interstitial nephritis	1.78	0.1130	2
Alcoholic Livercirrhosis	2.51	0.1405	18	Respiratory disease	2.40	0.1838	20
Autoimmune Hepatitis	2.32	0.1244	20	Asthma	2.08	0.1693	3
Drug induced Hepatitis	1.98	0.1425	9	Bronchopulmonary aspergillosis	2.38	0.1758	2
Hepatitis C induced livercirrhosis	1.97	0.0722	1	Chronic Sinusitis	2.87	0.2188	3
Livercirrhosis etiology not specified	3.34	0.1717	8	CPFE	2.50	0.1634	1
NASH induced livercirrhosis	1.44	0.0873	1	Pulmonary Sarcoidosis	2.31	0.1441	3
Steatosis	1.54	0.1053	3	Recurrent pneumonia	2.36	0.1928	7
Viral Hepatitis	2.41	0.1658	6	Tuberculosis	2.45	0.2153	1
Immunodeficiency related disease	2.40	0.1671	16	Rheumatic Disease excluding vasculitis	2.23	0.1417	18
Autoimmune induced	3.50	0.2065	3	Adult Still's Disease	1.60	0.0679	1
CVID	1.55	0.1125	1	Autoimm. Lymphoprol.	2.15	0.1525	1
HIV	1.39	0.0713	1	Peri Aortitis	1.60	0.1343	3
Hypogammaglobulin A	3.36	0.1894	2	Polymyalgia Rheumatica	3.83	0.2175	3
Hypogammaglobulin G2	1.45	0.1465	2	Relapsing polychondritis	1.48	0.1358	1
Hypogammaglobulin G3	1.76	0.1422	4	Rheumatoid Arthritis	1.85	0.1912	2
Hypogammaglobulin G1	1.45	0.1648	1	Seronegative spondyloarthropathy	1.73	0.1123	1
Job's Syndrome	3.46	0.2327	2	Shulman disease	1.90	0.0722	1
Inflammatory Bowel Disease	1.94	0.1317	9	Sjögren's Disease	1.97	0.1049	2
Colitis Ulcerosa	2.09	0.1442	4	Systemic Sclerosis	2.46	0.1207	3
Crohn's Disease	1.83	0.1216	5	Thyroid related diseases	1.51	0.1648	1
Interstitial Lung Disease	3.04	0.2001	16	De Quervain thyroiditis	1.51	0.1648	1
Drug induced	1.43	0.1388	1	Unknown diagnosis	2.13	0.1770	22
Extrinsic allergic alveolitis	3.58	0.2899	3	Vasculitis	3.93	0.2282	10
Ideopathic pulmonary fibrosis	3.59	0.1891	5	Eosinophilic GPA	4.51	0.2156	2
Langerhans cell histiocytosis	1.55	0.1140	1	GPA	3.14	0.2690	3
Non-specific interstitial pneumonia	3.38	0.1526	2	Microscopic polyangiitis	5.15	0.2878	2
Usual interstitial pneumonia	2.28	0.1751	3	Takayasu arteritis	3.56	0.1337	2
Lymphocytic interstitial pneumonia	3.39	0.3027	1	IgA Vasculitis	3.45	0.2006	1
Other malignancies	1.98	0.1420	3	IgG4-Related Disease	4.76	0.2960	73
Mastitis Carcinomatosa	2.80	0.1684	1	Definite IgG4-RD	5.97	0.3291	19
Mesothelioma	1.35	0.1436	1	Possible IgG4-RD	4.33	0.2843	54
			1	Total	2.88	0.1935	353

Abbreviations: Ig: Immunoglobulin

nc: number of patients

IBD: Inflammatory Bowel Disease

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis

CVID: Common variable immunodeficiency

- La enfermedad por IgG4 solo constituyó 1/5 de los diagnósticos finales en pacientes con una elevación de IgG4 (20%).
- La afectación hepatobiliar y pancreática fue común. Estos pacientes tenían una ratio IgG4s/IgG baja.
- En los pacientes con diagnóstico de enfermedad por IgG4 la media de IgG4s no fue significativamente más alta en el grupo de enfermedad por IgG4 definitiva comparada con el de posible IgG4 ($p=0,12$).
- La afectación de múltiples órganos fue más común en pacientes con enfermedad por IgG4 definitiva comparada con el grupo de posible IgG4 ($p=0,02$)
- Se observaron niveles significativamente elevados de IgG4 sérico y de la ratio IgG4/IgG en pacientes con múltiples órganos afectados (6,34 g/L vs. 3,94 g/L, $p<0.02$ y 0,395 vs. 0,248; $p<0,03$)

- Los niveles elevados de Ig G4 están asociados con un amplio espectro de entidades diagnósticas.
- Sugiere IgG4s/IgG ligeramente más específica que IgG4s, aún así no pueden ser utilizados como una prueba diagnóstica fiable para la enfermedad por IgG4.
- Aumentando el punto de corte para IgG4s y IgG4s/IgG aumenta la especificidad para enfermedad por IgG4, se mantiene superposición importante con otros trastornos además de una pérdida inaceptable de la sensibilidad.
- Estos datos apoyan el actual consenso: elevación de IgG4 sérica de forma aislada es un criterio diagnóstico débil para la enfermedad por IgG4.
- Elevaciones importantes de IgG4s deberían hacernos pensar en la posibilidad enfermedad por IgG4, en particular con afectación de múltiples órganos.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series

Page E. Crew,^{1,*} Winston E. Abara,² Lynda McCulley,¹ Peter E. Waldron,¹ Robert D. Kirkcaldy,² Emily J. Weston,² Kyle T. Bernstein,² S. Christopher Jones,¹ and Susan J. Bersoff-Matcha¹

¹Division of Pharmacovigilance, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland; and

²Division of Sexually Transmitted Disease (STD) Prevention, National Center for Human Immunodeficiency Virus (HIV)/AIDS, Viral Hepatitis, STD and Tuberculosis Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

- La gonorrea es la segunda infección de transmisión sexual en EEUU
- *Neisseria gonorrhoeae* puede causar infección gonocócica diseminada (IGD) entre 0,5-3% de los casos
- Eculizumab, fármaco aprobado para el tratamiento de la HPN, SHU y la miastenia gravis, es un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del complemento terminal, lo que reduce la capacidad del sistema inmunitario para responder con eficacia a las infecciones por *N. gonorrhoeae*
- El propósito de esta serie de casos es describir casos de infección por *N. gonorrhoeae* entre los pacientes que reciben eculizumab, con un enfoque en las infecciones diseminadas

- Se describen una serie de casos de infección por *N. gonorrhoeae* entre pacientes que recibieron Ecolizumab entre 2004 Y 2017
- Se recogieron los datos de las bases de datos de la US-FDA (FAERS), pubmed y Embase
- Se incluyeron pacientes que habían recibido al menos 1 dosis de ecolizumab en los 3 meses anteriores a la aparición sintomática de infección por *N. gonorrhoeae*

- Se identificaron 9 casos infección por *N. gonorrhoeae*, 8 fueron clasificados como diseminados (89%), todos precisaron hospitalización
- La mayoría de los pacientes eran mujeres y < de 30 años
- De los 8 casos diseminados, 7 tuvieron hemocultivos positivos (78%), a 3 se les realizó cultivo de LCR (no meningitis), 1 paciente ETT negativo, 2 soporte con aminos y 1 ventilación mecánica
- La infección diseminada por *N. gonorrhoeae* pudo influir en un caso con resultado de muerte si bien no pudo ser aclarado.
- 6 pacientes tomaron medicación concomitante,, 3 profilaxis antibiótica

Table 1. Patient Characteristics and Treatment Outcome of 9 Cases of Gonococcal Infection in Patients Receiving Eculizumab

Case	Age, Sex, Country	Eculizumab Indication	Infection Classification, per Reporter or Culture Results	Culture Results, Where Reported	Infection Details	TTO	Antibiotic(s) Received	Outcome of Infection
1	22, F US	PNH	DGI	Blood cultures positive	NR	NR	NR	NR
2, literature [12]	28, F US	PNH	DGI	Blood cultures positive, urogenital NAAT positive, LP performed (negative cultures), transthoracic echocardiogram performed (negative)	Fever 103.1°F, chills, headache, swollen/warm left index finger, no skin lesions	~16 mo	Vancomycin and ceftriaxone, then ceftriaxone and single-dose azithromycin	Resolved
3, literature [13]	23, F Canada	aHUS	DGI	Blood cultures positive; cervical swab for <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : negative NAAT; urine for <i>N. gonorrhoeae</i> : negative NAAT; throat swab for <i>N. gonorrhoeae</i> : negative culture; rectal swab: negative culture	1 d of fever and rigors, no localized symptoms, CNS symptoms, joint pain/swelling, skin rashes, or genitourinary symptoms. Sex partner diagnosed with gonorrhea at time of patient's DGI diagnosis	46 d	Piperacillin-tazobactam and vancomycin, then ceftriaxone and single-dose azithromycin	Resolved
4	18, F US	aHUS	NR	NR	Possibly pregnant at time of infection	NR	NR	Resolved
5	19, F US	PNH	DGI	Cervical culture positive	After cervical culture complained of joint pain, ID consult diagnosed DGI, no arthrocentesis performed	NR	NR	Diagnosed with endocarditis (pathogen NR), thrombotic spleen, intracranial bleed, cerebral thrombosis, then death approximately 2 mo following DGI diagnosis
6, literature [11]	19, F US	PNH	DGI	Blood cultures positive, LP "unsuccessful," DNA amplification tests/cultures from rectal and genital swabs negative (after 3 d of antibiotics)	Fever 39.4°C, vomiting, RUQ abdominal pain, light-headed, hypotension, WBC 4400/mm ³ , no arthralgia or rash or genital lesions or discharge (but currently menstruating)	788 d	Vancomycin and ceftriaxone then meropenem	Developed respiratory failure and required mechanical ventilation and ICU care; ultimately resolved
7	42, M Netherlands	PNH	DGI	Blood cultures positive	Fever 39°C, skin eruption on wrists, knees, ankles, abdomen, no other localizing symptoms, 2 d after antibiotic therapy WBC 5.5 (no units)	1613 d	Ciprofloxacin	Resolved
8	44, F US	PNH	DGI	Blood cultures positive	Reported trauma to right middle finger 3 d prior to admission, presented with fever 104.5°F; fatigue, body aches, hypotension, WBC 4900 (no units), pelvic ultrasound "ruled out tubal ovarian abscess"	NR	Cefepime, vancomycin, and levofloxacin, then ceftriaxone	Required ICU care, ultimately resolved
9	28, F France	aHUS	DGI	1 of 3 blood cultures positive, PCR of endocervix negative for gonorrhea, LP performed (reported as "negative for meningococcal"), skin biopsy negative for meningococcus and varicella	Fever 40°C, headache, vomiting, shivering, 2 small papular eruptions later described as maculopapular rash which spread, and macular lesions on arms and thighs, "no articular sign," examined by gynecologist who noted "no particular sign was observed"	613 d	Ceftriaxone	Resolved

Abbreviations: aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CNS, central nervous system; DGI, disseminated gonococcal infection; ICU, intensive care unit; ID, infectious diseases; LP, lumbar puncture; NAAT, nucleic acid amplification test; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RUQ, right upper quadrant; TTO, time to onset from start of eculizumab therapy; WBC, white blood cell count.

- Los pacientes que reciben eculizumab tienen mayor riesgo de IGD que la población general
- Necesario articular medidas educativas en pacientes que reciben eculizumab y realizar pruebas de detección de ITS
- Considerar que en muchos de los pacientes en tratamiento con eculizumab se realiza tratamiento profiláctico prolongado con azitromicina para la infección meningocócica que podría facilitar el desarrollo de *N. gonorrhoeae* resistente a los medicamentos y disminuir la eficacia de las pautas de terapia empírica.

- Especial atención a las ITS en pacientes en tratamiento con inmunomoduladores e inmunosupresores que como en el caso de la infección gonocócica en tratamiento con eculizumab puede cambiar su comportamiento habitual.
- Necesario en pacientes de estas características realizar una identificación de los factores de riesgo para ITS y hacer una valoración estrecha diagnóstico-terapéutica y abordaje educacional con información y oferta de medios de prevención para evitar cuadros de mayor gravedad de los habituales.