



Un cas d'artritis idiopàtica juvenil cronificada



Jennifer Esteban

Laia Vilaró

Hospital Germans Trias i Pujol

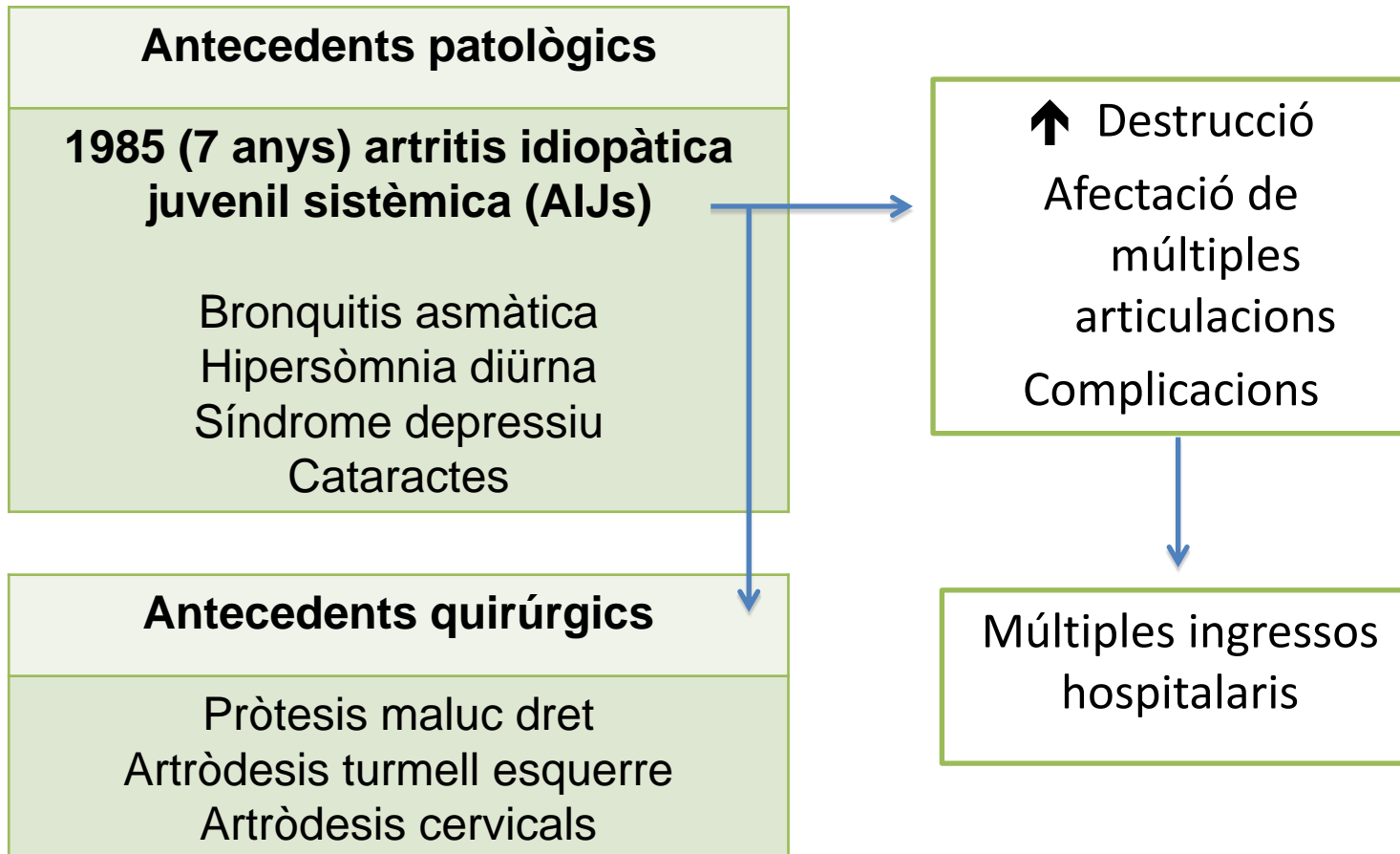
De què parlarem?

1. AIJs i tractament
2. Fàrmacs biològics
3. Tractament a mida
4. Immunotoleràcia en l'embaràs



En situació...

Dona, 36 anys



En situació...

Tractaments previs	Motiu STOP
Metotrexat	Molèsties toràciques
Sals d'or	Ineficàcia
Leflunomida	Ineficàcia
Ciclofosfamida	Ineficàcia
Rituximab	Anafilàxia
Infliximab	Anafilàxia
Infiltracions glucocorticoides	--

Tractament inici del cas	Posologia
Ibuprofè	600mg/8h
Prednisona	5mg – 30mg
Metotrexat	10mg/setmana
Anakinra	100mg/dia

Però què és la artritis idiopàtica juvenil?

La **Artritis idiopàtica juvenil (AIJ)** engloba a totes les **artritis de causa desconeguda** d'almenys dues setmanes d'evolució i **d'inici anterior als 16 anys**

Conjunt heterogeni de malalties
(clínicament i genèticament)

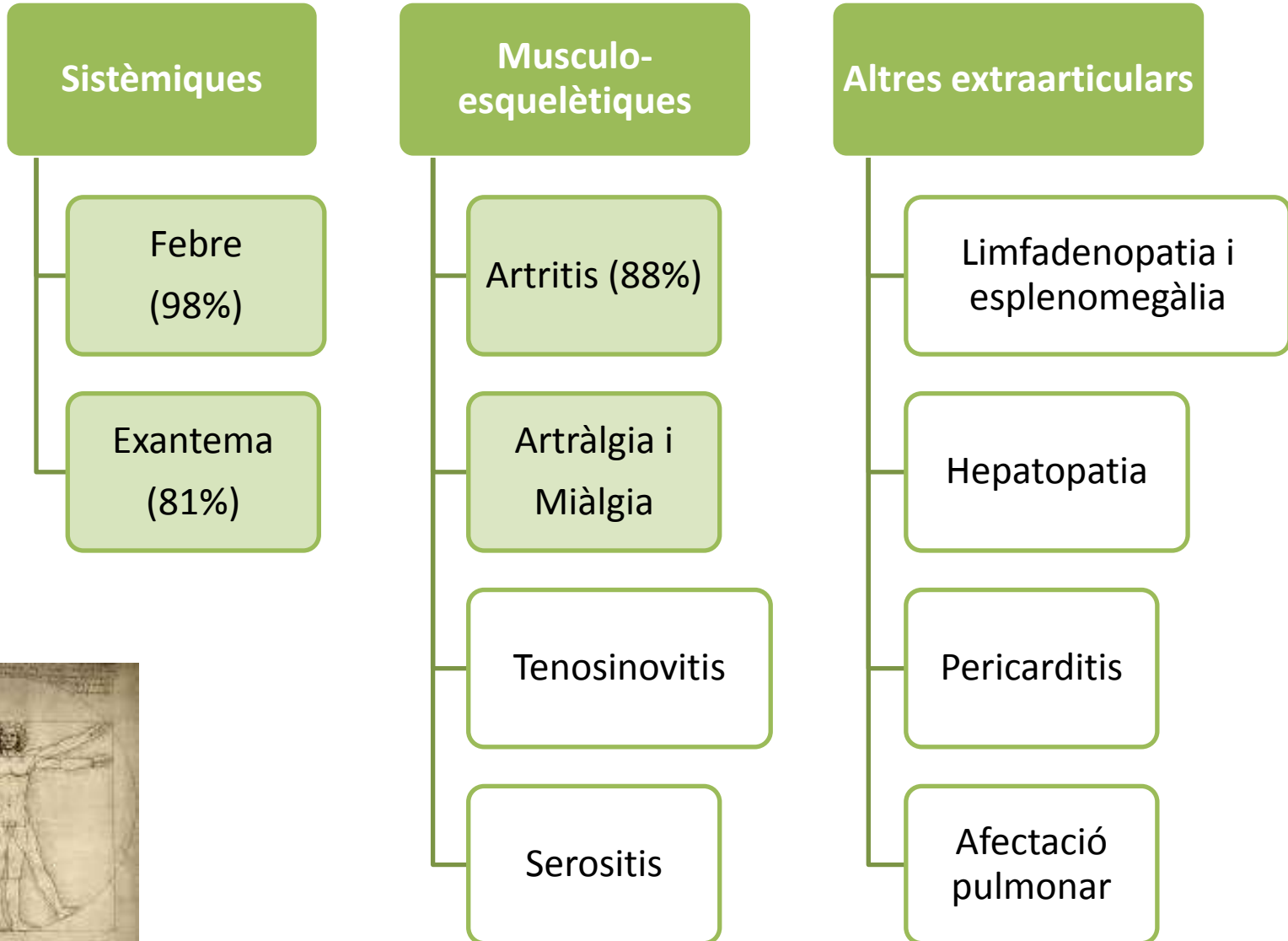


Classificació AIJ

Features of three of the major subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA)

	Systemic JIA	Oligoarticular JIA	Polyarticular JIA
Percent of JIA patients	10 to 15	50	30 to 40
Sex	F = M	F>M	F>M
Age	Any <17 years	Peak 2 to 3 years, rare >10	Peaks 2 to 5, 10 to 14 years
Joints	Any number and any joint	Large joints, but rarely hips	Any, usually symmetrical and rare to start in hips
Fever, rash, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly	Yes	No	No
Uveitis	Rare	20 percent, most common in patients who are ANA positive	Less frequently seen than in oligoarticular JIA
Laboratory abnormalities			
- Leukocytosis	Marked	No	No
- Anemia	Marked	No	Mild
- Elevated ESR	Marked	Mild	Mild
- ANA	Absent	Low titer common	Low titer common in younger
- Rheumatoid factor	Rare	Absent	10 to 20 percent in those >10 years
- Elevated ferritin	Marked	No	Mild
Destructive arthritis	>50 percent	Rare	>50 percent
Disease-modifying and biologic drugs	Commonly used	Rarely used	Commonly used

Manifestacions clíniques AIs



Manifestacions clíniques AJs



Artritis, artràlgia i miàlgia

Genolls > canells > turmells

(cervical, maluc, interfalàngiques i temporomandibular)

Empitjora amb la febre

1/3 artritis poliarticular destructiva greu

Febre

Apareix en brots malaltia

Un o dos pics diaris (fins 39 – 40 °C)

Descens ràpid (fins a 4°C en hores)



Rash

Macular, color rosa-salmó, evanescent

Apareix amb la febre

Predominantment a tronc / pressió



Epídemíologia



PREVALENÇA



INCIDÈNCIA

0,3 - 0,8 casos any/100.000 habitants < 16 anys

↑ 1- 5 anys edat

Malaltia de Still

AIJs d'aparició a edat adulta

0,16 casos any/100.000 habitants

Paràmetres de laboratorí

Brot

↑ marcadors inflamatoris

Leucocitosi amb predomini de polimorfonuclears

Trombocitosi ($> 1.000.000 /\text{mm}^3$)

Anèmia microcítica

↑ VSG (excepte en SAM)

↑ PCR

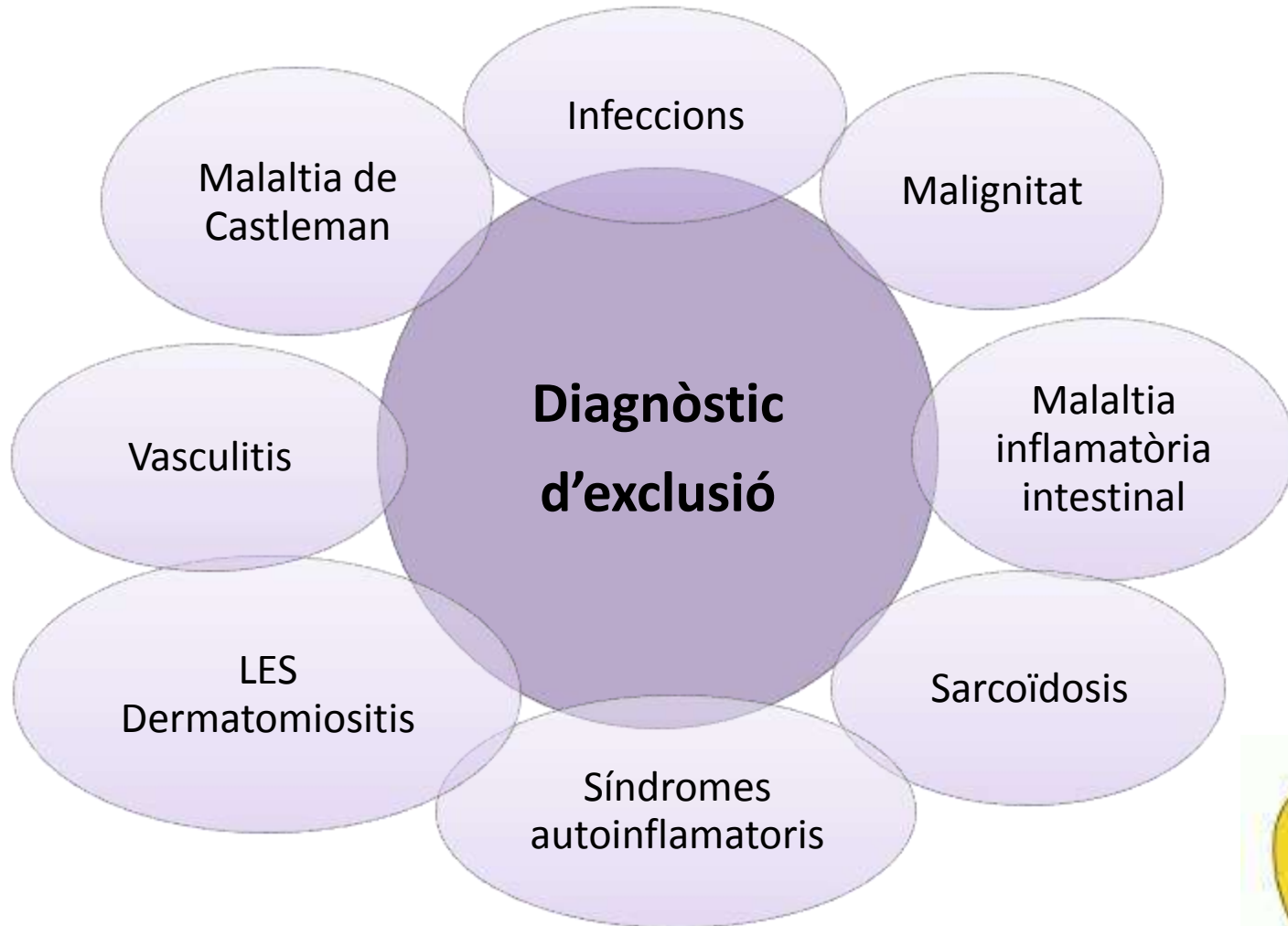
↑ Ferritina

↑ Fibrinogen (excepte en SAM)

FR i ANA -



Diagnòstic diferencial



Síndrome d'activació macrofàgica (SAM)

WARNING

Complicació més greu de AIIs ↑ morbimortalitat

10% AIIs / 30-40% subclínic

Resposta inflamatòria incontrolada

↑ activitat limfòcits T i macròfags
(AMO macròfags activats)

Síntomes clínics

Febre i rash **persistent**

Sagnat mucoses / equimosi / púrpura

Hepatoesplenomegàlia

Disfunció hepàtica

Letàrgia

Fallada renal

Convulsions

Hipotensió i shock

Paràmetres laboratoris

Citopènies (trombocitopènia)

↓ VSG ↓ Fibrinogen

↑ PCR ↑ Transaminases

↑ LDH ↑ Triglicèrids

↑ Ferritina

Tractament

↑ Dosis de glucocorticoides
Metilprednisolona 30mg/kg/dia (màx. 1g)

“Case reports”: Ciclosporina / Anakinra

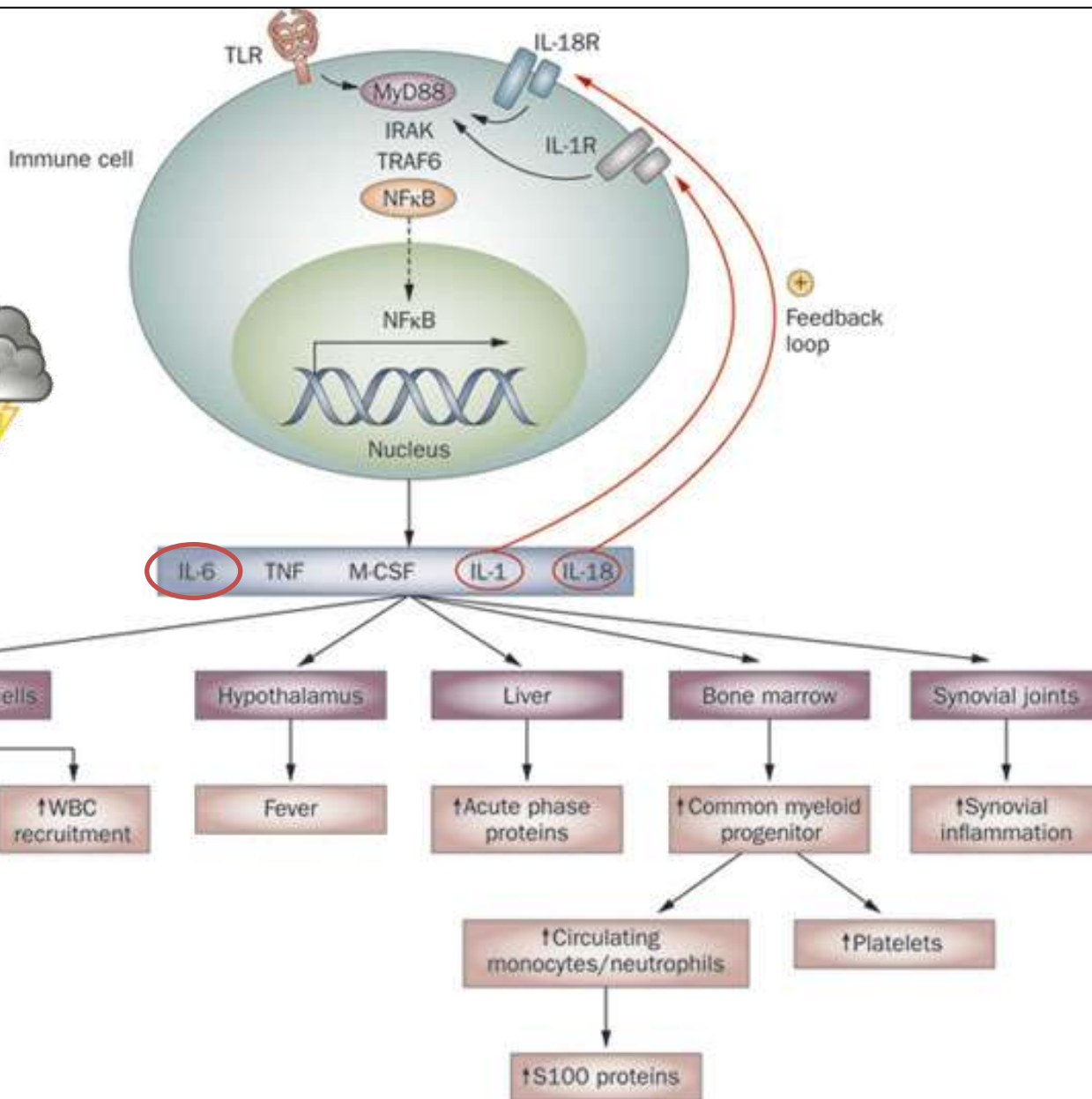
Altres: Glucocorticoides or, Immunoglobulines,
Etanercept, Rituximab, Etopòsid, Metotrexat, recanvi
plasmàtic...

AMO: aspirat moll d'os IT: intratecal

LDH: lactat deshidrogenasa

Patogènia AIJs

Tempesta de citocines



EA: reactivació SAM

AINES

modulen dolor i inflamació articular

EA: osteoporosi
retard creixement

Glucocorticoides

Metilprednisolona iv

30mg/kg/dosi (màx. 1g/dia) durant 1-3 dies

Prednisona oral

1-2mg/kg (màx. 60mg/dia, si no control màx. 100mg/dia)

Infiltració intraarticular Triancinolona acetònid

↓ fins a dosis mínima
acceptable / STOP

Fàrmacs modificadors de la malaltia

Metotrexat

Estalviador de corticoides

0,5 – 1 mg/kg/setmana (màx. 30 mg/setmana)

+ / -
AINES
glucocorticoides

Biològics

Síntomes sistèmics

Anakinra (anti IL-1)

Tocilizumab (anti IL-6)

Síntomes articulars

(Anti TNF-alfa)

Etanercept

Infliximab

Adalimumab

+ / -
AINES
Glucocorticoides
Metotrexat

UpToDate®



... Í SÍ NO RESPON

Leflunomida si no resposta a metotrexat

Talidomida (anti TNF-alfa, anti IL-6) si biològics no són opcions

Lenalidomida (menys EA, però falten estudis en AIJs)

Rituximab (anti CD20) en AIJs multiresistent

FÀRMACS CITOCÒXICS (en AIJs multiresistent)

Ciclofosfamida

Clorambucil

Azatioprina

Sulfasalazina (evitar)

Hidroxicloroquina (no eficàcia demostrada)

Immunoglobulina iv (no eficàcia demostrada)

Ciclosporina (en SAM)

Trasplantament de progenitors hematopoètics (en formes més severes i refractàries)

Tornant al cas...

Anakinra

Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade

Virginia Pascual,^{1,2} Florence Allantaz,¹ Edsel Arce,¹ Marilyn Punaro,^{2,3} and Jacques Banchereau¹

Administració anakinra a 9 pacients amb AIJs refractària a altres tractaments

Remissió completa: 7 pacients
Resposta parcial: 2 pacients

The Pattern of Response to Anti-Interleukin-1 Treatment Distinguishes Two Subsets of Patients With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis

Marco Gattorno,¹ Alessandra Piccini,² Denise Lasieliè,¹ Sara Tassi,² Giacomo Brisca,¹

Administració anakinra a 22 pacients amb AIJs

Remissió completa: 10 pacients
Resposta parcial/no resposta: 11 pacients
No classificable: 1 pacient

Menors articulacions afectades

Tractament inici del cas	Posologia
Ibuprofè	600mg/8h
Prednisona	5mg – 30 mg
Metotrexat	10 mg/setmana
Anakinra	100mg/24h

Anakinra

✓ Antagonista del receptor humà d'interleucina 1, produït per tecnologia d'ADN recombinant a partir de cèl·lules d'*E.coli*.

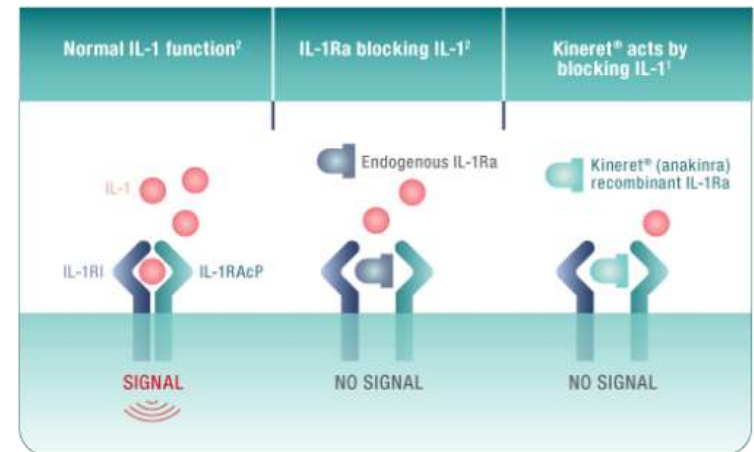
✓ Indicacions fitxa tècnica (FT) (+MTX):

✓ Artritis reumatoide (AR)

✓ Dosis

✓ AIJs 1-2mg/kg/dia (màx. 100mg/dia)

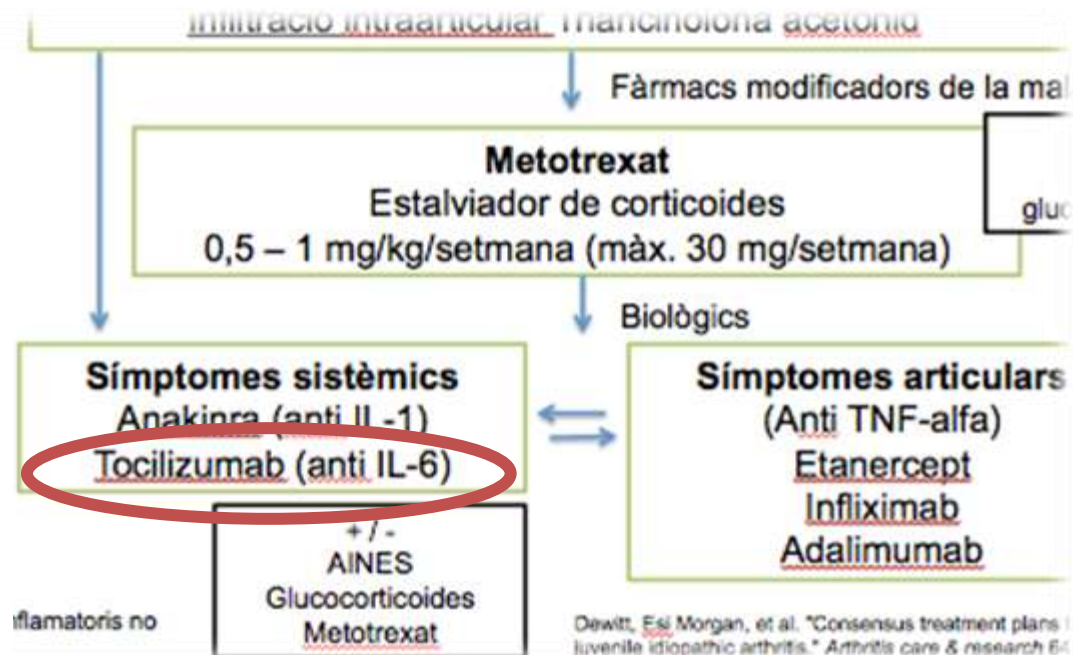
No control: 4mg/kg (màx. 200mg/dia)



Guies de AIJs recomanen anakinra malgrat NO indicació a fitxa tècnica

Tot i tractament amb anakinra (25 mesos)
metotrexat i prednisona

Brots!!!



Tocilizumab



ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 66, No. 6, June 2014, pp 1659–1665
DOI 10.1002/art.38398
© 2014, American College of Rheumatology

Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment–Refractory Adult-Onset Still’s Disease

Multicenter Retrospective Open-Label Study of Thirty-Four Patients

Francisco Ortiz-Sanjuán,¹ Ricardo Blanco,¹ Vanesa Calvo-Rio,¹ Javier Narvaez,²

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Fabrizio De Benedetti, M.D., Ph.D., Hermine I. Brunner, M.D.,

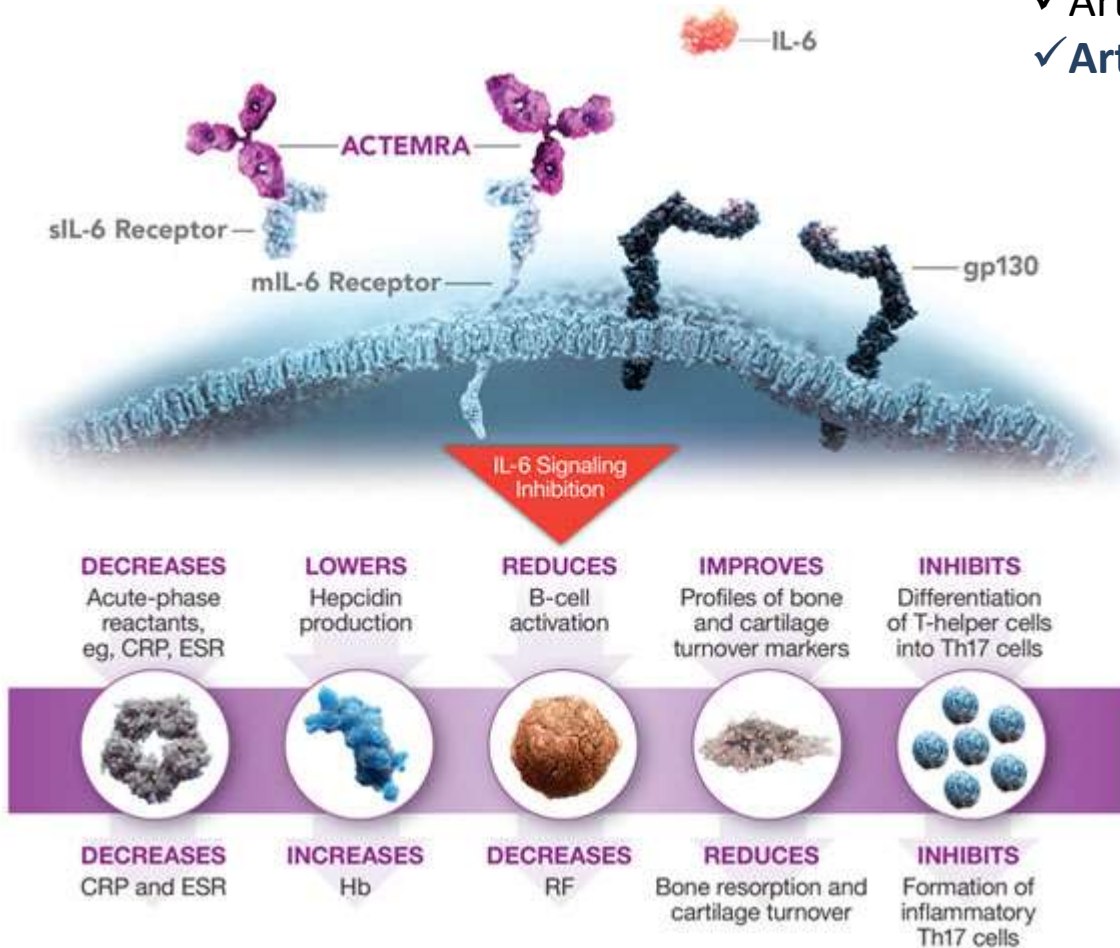
**Malaltia d'Still Adult
N=34 Tocilizumab**

Resposta al tractament	Basal (%)	3 mesos (%)
Artràlgia/artritis	97,1	44,1
Febre	58,8	5,9
Exantema	58,8	5,9
Anemia	44,1	11,8
Leucocitosis	55,9	17,6
PCR elevada	82,4	8,8

**Artritis Ideopàtica Juvenil
N=75 Tocilizumab**

Resposta al tractament	Basal (%)	3 mesos (%)
Nº articulacions actives	21	7,6*
Febre	55	8
Exantema	58,8	11
Anemia	67	13
Trombocitosis	69	7
PCR elevada	96	1

Tocilizumab



✓ Anticòs monoclonal IgG1 recombinant humanitzat anti receptor IL6

✓ Indicacions FT (+MTX):

✓ Artritis reumatoide

✓ **Artritis idiopàtica juvenil**

✓ **sistèmica**

✓ **poliarticular**

✓ AIJs > 2 anys:

✓ <30kg → 12mg/kg c/2 set

✓ >30kg → 8mg/kg c/2 set

✓ AIJp > 2 anys:

✓ <30kg → 10mg/kg c/4 set

✓ >30kg → 8mg/kg c/4 set

✓ Adults

✓ 8mg/kg c/4set

✓ >100kg màx 800mg

✓ 4mg/kg si paràmetres laboratoris anòmals

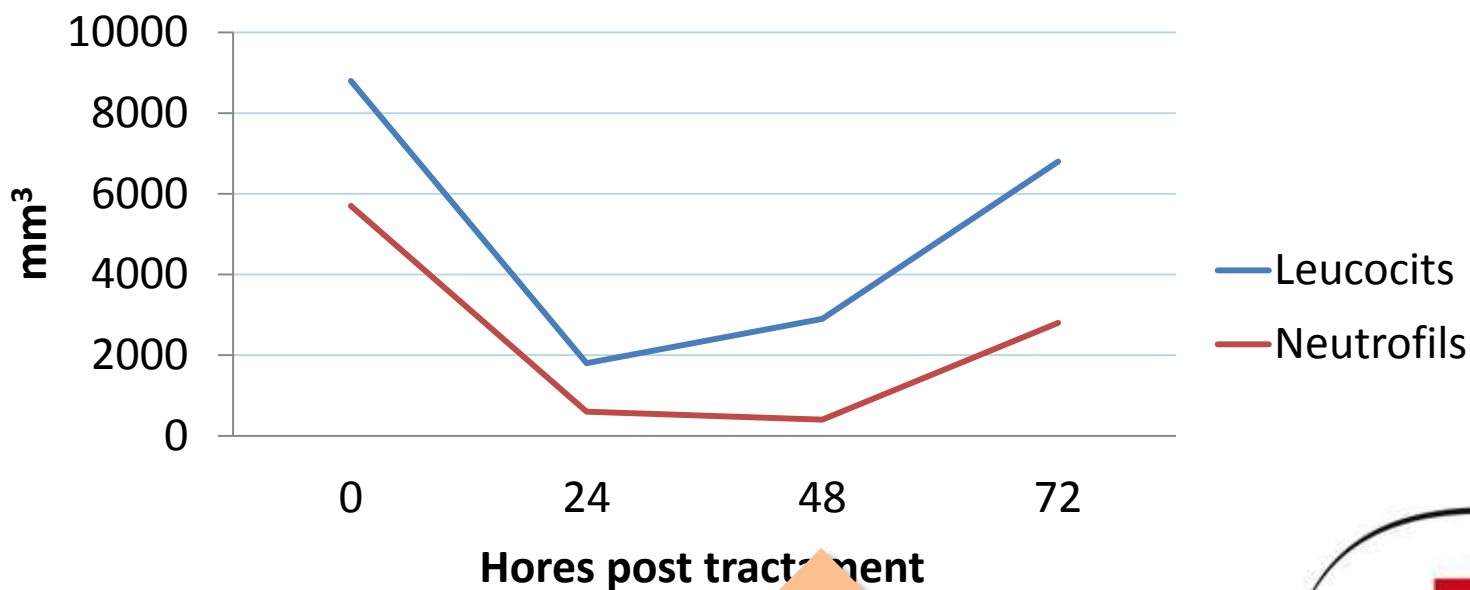


1ª dosis de TOCILIZUMAB a 8mg/kg

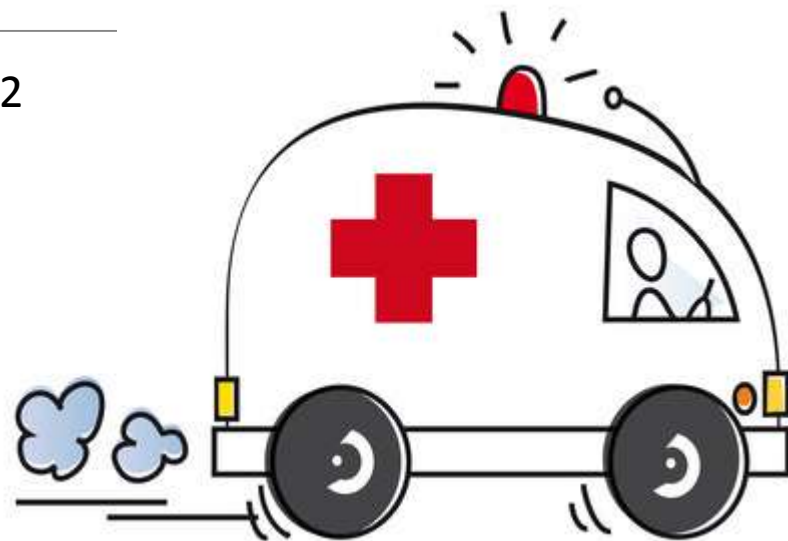
24H



URGÈNCIES

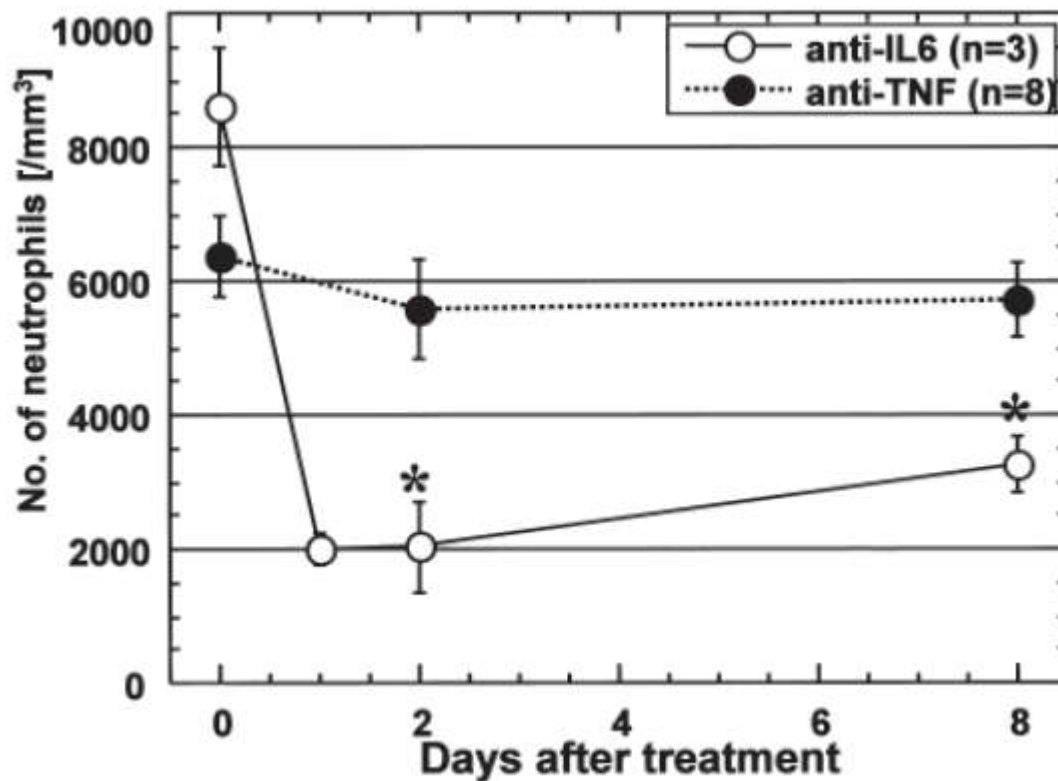


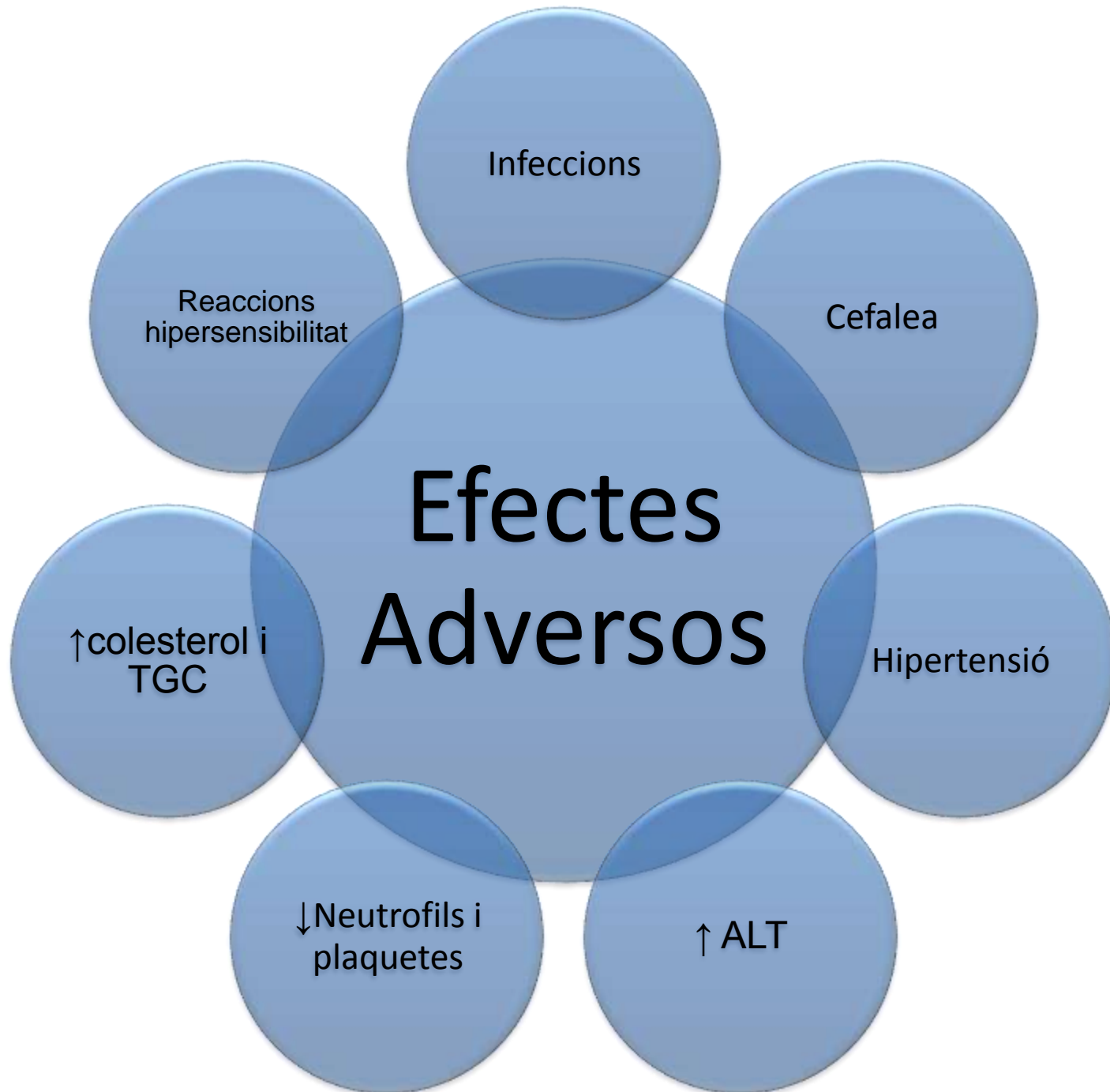
Filgrastim



Blockade of Interleukin 6 Signaling Induces Marked Neutropenia in Patients with Rheumatoid Arthritis

ICHIRO NAKAMURA, YASUNORI OMATA, MASASHI NAITO and KATSUMI ITO







2^a dosis TOCILIZUMAB **2mg/kg**

– PRE: 14900 leucos (8000N)

– POST: 2700 leucos (1100N)

21dies



INGRÉS

BROT

- artràlgies
- febre 37,9°C
- rash
- serositis
- HG: 8500/mm³ leucòcits (59%N)
- PCR 71



... durant un any



ANAKINRA 100mg/dia
MTX 10mg → 25mg/setmana
Corticoides
AINEs
Mòrfics

Brots típics
Periòdicament

- ✓ Reumatologia
- ✓ Pneumologia
- ✓ Neurologia
- ✓ Oftalmologia
- ✓ Clínica del dolor
- ✓ Traumatologia
- ✓ Rehabilitació

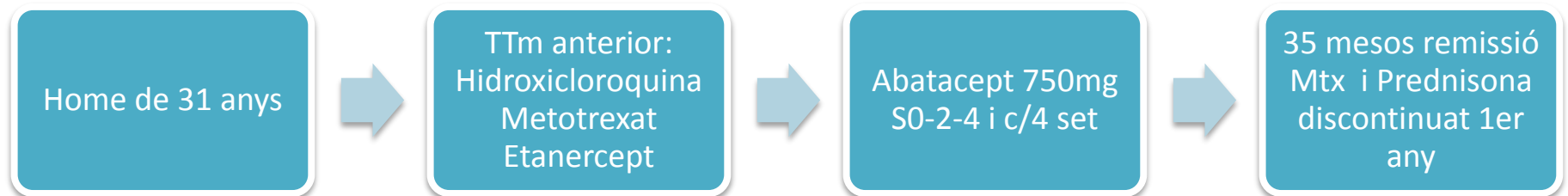
buscant alternatives...

Abatacept

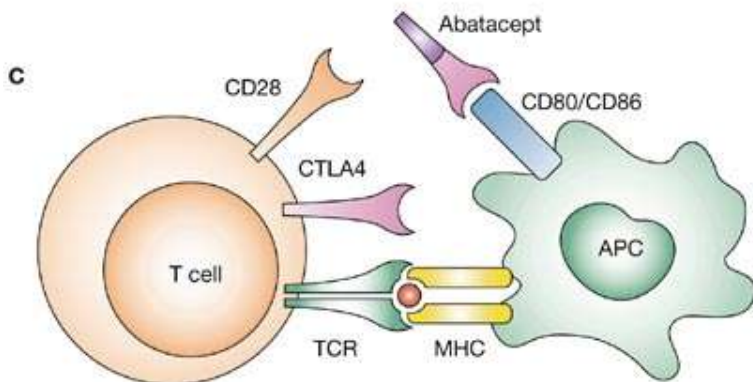
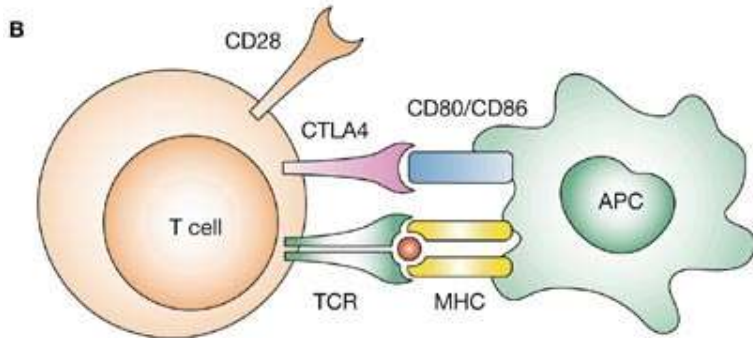
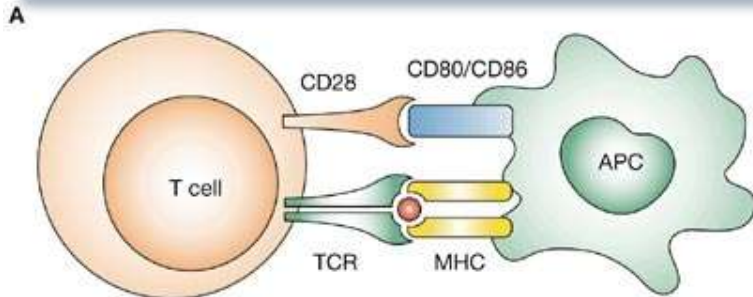
CASE REPORT

Refractory Adult-Onset Still Disease Successfully Treated With Abatacept

Rochella A. Ostrowski, MD, Rodney Tehrani, MD, and Ruth Kadanoff, MD



Abatacept



✓ Proteïna de fusió composta per una immunoglobulina fusionada amb el domini extracel·lular de CTLA4 del limfòcit T

✓ Indicacions FT (+MTX):

✓ Artritis reumatoide

✓ **Artritis idiopàtica juvenil poliarticular**

✓ AIJp > 6 anys Setmana 0-2-4 i c/4set

✓ <75kg → 10mg/kg

✓ >70kg → Adults

✓ Adults Setmana 0-2-4 i c/4 set

✓ <60kg → 500mg

✓ 60-100kg → 750mg

✓ >100kg → 1000mg

... tractem amb abatacept

SETMANES

S0

- **Abatacept 750mg + MTX 25mg/set**
- Hemograma (HG): 14000 leucos / PCR 90

S2

- Brot: febre, artràlgies, artritis genoll, erupció, odinofàgia, nausees,
- HG: 15000 leucos / PCR 147 → **Urbason 40mg (disminuir 32mg)** → PCR 8

S4

- Pleg submamari: intertrigen candidiasi → **Daktarin (miconazol) 2% /12h**
- HG: 12000 leucos / PCR 62

S8

- Artritis genoll → infiltració de **Triamcinolona depot**
- HG: 16000 leucos / PCR 85

S12

- Artritis incontrolada
- HG: 16000 leucos / PCR 60

S16

- HG: 10700 leucos / **PCR 140 !!!**



es considera **INEFICAZ** ...

... *continuem* provant

Aspirina 3-4g
MTX 25mg/setmana
Corticoides
AINEs, Mòrfics



- ✓ Brots aïllats
- ✓ PCR 62 – 115
- ✓ Leucocitosis

¿ sí *microdosis* de tocilízumab??



Tocilizumab **1mg/kg**



EMBARÀS 9 SETMANES



Tocilizumab + embaràs



TABLE 1 Biologic drug structure and current UK summary of product recommendations on use during pregnancy

Drug	Structure/function	Current UK summary of product recommendations for use during pregnancy ^a
Etanercept	Soluble p75 TNF-receptor and IgG1 Fc portion fusion protein	Discontinue at least 3 weeks prior to conception
Infliximab	Chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody against TNF	Discontinue at least 6 months prior to conception
Adalimumab	Fully human monoclonal IgG1 antibody against TNF	Discontinue at least 5 months prior to conception
Golimumab	Fully human monoclonal IgG1 antibody against TNF	Discontinue at least 6 months prior to conception
Certolizumab pegol	Pegylated humanized antibody Fab' fragment against TNF	Discontinue at least 5 months prior to conception
Rituximab	Chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody against CD-20 (on B cells)	Discontinue at least 12 months prior to conception
Anakinra	Recombinant human IL-1 receptor antagonist	Not recommended during pregnancy—no details on cessation advice
Abatacept	Extracellular CTLA-4 domain and IgG1 Fc portion fusion protein	Discontinue at least 14 weeks prior to conception
Tocilizumab	Humanized monoclonal IgG1 antibody against IL-6 receptor	Discontinue at least 3 months prior to conception

^aSource: www.medicines.org.uk [1].



... neix una nena

- ✓ Cesària 36 setmanes
- ✓ Cap malformació
- ✓ Lactància materna

que va passar durant l'embaràs?

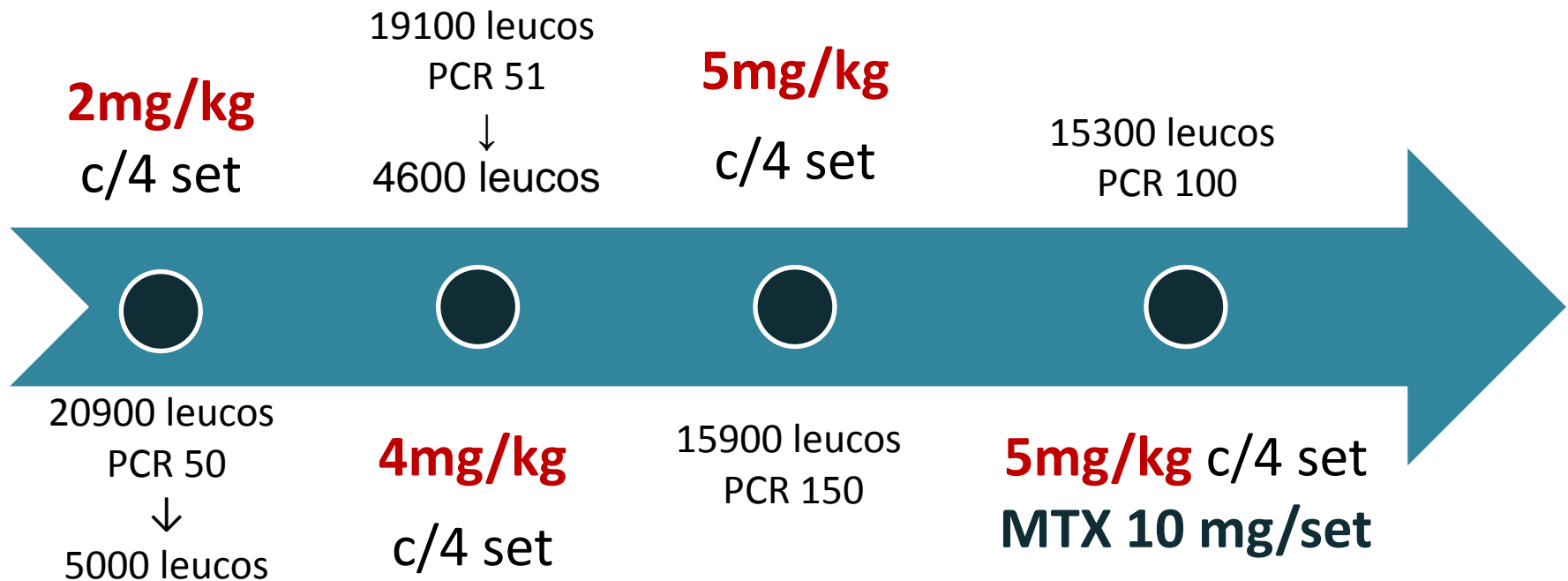
- ✓ Bon control malaltia → **Prednisona 6 – 12 mg!!!**
- ✓ Genolls les articulacions més actives
- ✓ Hiperemesi
- ✓ Erupció cutània
- ✓ Insulina

Durant l'embaràs el **sistema immune** de la mare s'adapta per crear **immunotolerància** amb el fetus. Això produeix una **millora en les malalties autoimmunes** i un risc d'infeccions més elevat.

...torna a brotar, tornem a tractar



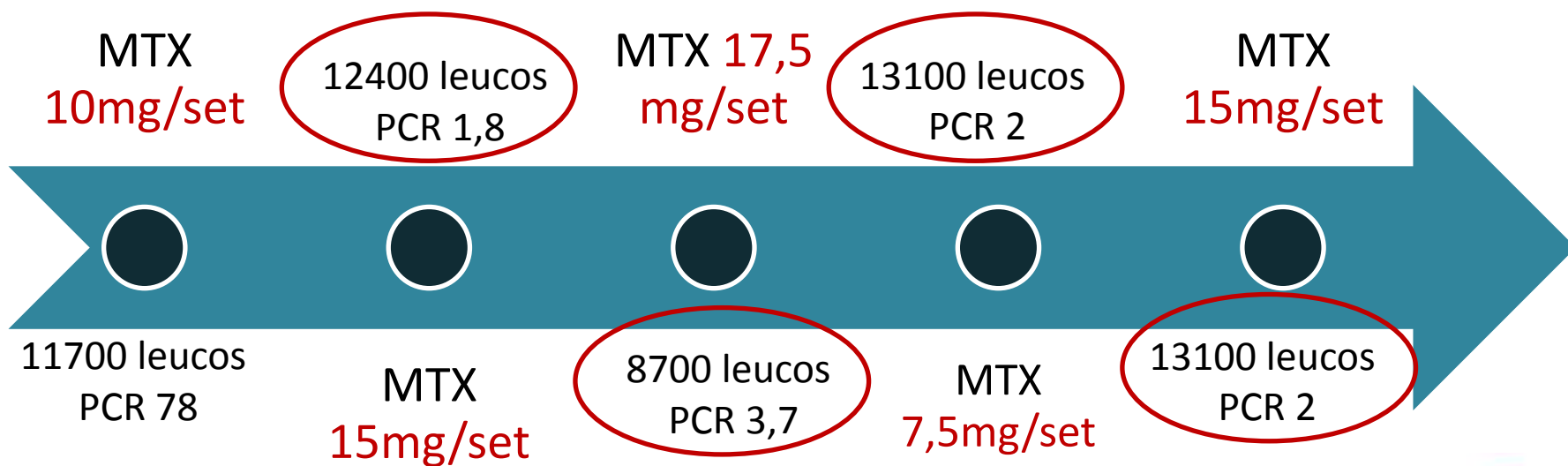
Tocilizumab a mida



es efectiu però no arriba a les 4 set..

augmentem la freqüència...

TOCILIZUMAB a 5mg/kg c/3setmanes



6 mesos

...seria possible 6mg/kg





Canakinumab

- ✓ Anticòs monoclonal humà anti-IL1
- ✓ 2 Assajos clínics AIJs
 - ✓ 84 pacients (ACR30: 80% canakimumab vs 10% placebo)
 - ✓ 100 pacients (brots 26% canakimumab vs 75% placebo)
- ✓ EA: SAM

Rilonacept

- ✓ Proteïna de fusió anti-IL1
- ✓ 1 assaig clínic AIJs
 - ✓ 24 pacients als 3 mesos respostes
 - ✓ 78,3% ACR 30
 - ✓ 60,9% ACR 50
 - ✓ 34,8% ACR 90

ACR30: American College of Rheumatology pacients que arriben a una milloria del 30%, 50%, 90%

- Les principals manifestacions de l'AIJs són **artritis, febre i rash intermitents**.
- Els passos a seguir en el tractament són principalment **AINES, glucocorticoides, metotrexat i biològics (anakinra i tocilizumab)**.
- En pacients multirefractaris cal trobar el **medicament i la pauta més adequada** per tal d'aconseguir el control de la malaltia.
- Les malalties autoimmunes queden “adormides” durant l'**embaràs** degut al procés d'**immunotolerància**.



take home message

Q & A

You have

Questions

We have

Answers



Gràcies!!