DOENÇA DE STILL TRATADA COM ANAKINRA

Fátima Godinho,
Maria José Santos,
Ana Cordeiro,
José Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A doença de Still (Artrite Idiopática Juvenil de início sistémico) é uma doença reumática sistémica da infância que pode persistir na vida adulta ou pode ocorrer de novo na população adulta. É uma doença habitualmente tratada com Anti-Inflamatórios Não Esteróides e nos casos resistentes, são utilizados corticoesteróides e Fármacos Modificadores das Doenças Reumáticas (DMARDs). Com o surgimento das terapêuticas biológicas, os bloqueadores do TNFα têm sido utilizados com boa resposta, sobretudo nas manisfestações articulares, porém continua a haver doentes sem reposta satisfatória a nenhuma destas terapêuticas.

Os autores descrevem três casos clínicos, 2 doentes com Doença de Still do Adulto e 1 com Artrite Idiopática Juvenil Sistémica, refractários a múltiplos tratamentos e em que houve uma boa resposta clínica e laboratorial com o antagonista de receptor da IL-1, anakinra.

Palavras-chave: Doença de Still, AIJ sistémica, anti-TNFα, Anakinra

ABSTRACT

Still's Disease (Juvenile Idiopathic Arthritis with systemic onset) is a systemic rheumatic disease of the infancy that can persist in adult life or may have an adult onset. This is a disease usually treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and in resistant cases, with steroids and Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs). With the advent of biologic therapies, TNFα inhibitors have been used with good response rates, especially for joint involvement. However, patients who do not respond to any of these treatments continue to exist.

The authors describe 3 case reports, 2 Adult-onset Still's disease and 1 Juvenile Idiopathic Arthritis with systemic onset, refractory to multiple treatments but who responded very well, clinically and analytically to the IL-1 receptor antagonist, anakinra.

Keywords: Still's Disease, systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, anti-TNFα, Anakinra

DOENÇA DE STILL TRATADA COM ANAKINRA 3 CASOS CLÍNICOS

Fátima Godinho*, Maria José Santos**,
Ana Cordeiro***, José Canas da Silva****

Introdução

A doença de Still (Artrite Idiopática Juvenil, AIJ, de início sistémico) é uma doença reumática sistémica da infância que pode persistir na vida adulta ou pode ocorrer de novo na população adulta (Doença de Still do Adulto). É caracterizada por febre intermitente, *rash* evanescente, odinofagia, fadiga e artrite. Linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, perda de peso e serosite podem também ocorrer[1].

Várias citocinas pró-inflamatórias como o TNFα, IL-6, IL-18 e IL-1 têm sido implicadas na patogénese desta doença reumática inflamatória[2-6].

O tratamento da Doença de Still inclui Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) e corticóides sistémicos, mas, em casos resistentes, podem utilizar-se fármacos como o Metotrexato (MTX), Ciclofosfamida (CFM), Ciclosporina A (CyA) e Sulfassalazina (SSZ)[7-10]. Nalguns doentes refractários às terapêuticas convencionais pode haver uma resposta ao tratamento com fármacos anti-TNFα (Infliximab e Etanercept)[11-15]. Mais recentemente surgiram na literatura os primeiros casos de doentes com Doença de Still do Adulto (DSA) e AIJ sistémica, com boa resposta à terapêutica com o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra), Anakinra, reforçando a importância desta citocina na etiopatogenia da doença[16-18].

Descrevemos três casos clínicos, dois de DSA e um de AIJ sistémica, em que o recurso à terapêutica com o antagonista do receptor da IL-1, Anakinra, foi eficaz, após a falência de vários DMARDs e/ou antagonistas do TNFα.

*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta
**Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta
***Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta
****Chefe de Serviço de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

Caso clínico 1

Doente do sexo feminino, 32 anos, caucásica, com o diagnóstico de DSA desde os 18 anos, de acordo com os critérios de Yamaguchi *et al*[19]. Apesar da terapêutica com AINEs, corticóides sistémicos e vários DMARDs (MTX, SSZ e CyA) a doença permaneceu activa durante cerca de 10 anos, com períodos de agravamento requerendo doses altas de corticóides (até 1 mg/Kg/dia).

Aos 28 anos a doente foi referenciada ao Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO) com febre persistente, artrite, anemia, leucocitose, níveis elevados de proteína C reactiva (PCR), velocidade de sedimentação (VS) e ferritina, apesar do tratamento com prednisolona (PDN) 30 mg/dia, Naproxeno 1 gr/dia e MTX 20 mg/semana. À observação apresentava seis articulações dolorosas e tumefactas, limitação da mobilidade do pescoço, punhos e ancas. Foi tratada com Imunoglobulina endovenosa (IVIG) 2 gr/kg de peso, PDN e a dose de MTX foi aumentada para 25 mg/semana subcutâneo (sc) verificando-se apenas uma resposta parcial. Dois meses depois a doente referia dificuldade na marcha com dor à mobilização das ancas. A radiografia da bacia revelou necrose asséptica da extremidade superior do fémur bilateralmente e foi submetida a artroplastia total das ancas.

Em Outubro de 2000 iniciou terapêutica com Infliximab na dose de 3 mg/kg de peso, com aumento posterior para 5 mg/kg. Após seis meses a doente mantinha febre, artrite e parâmetros inflamatórios elevados pelo que parou esta terapêutica (Quadro 1). Fez-se o *switch* para Etanercept na dose de 25 mg sc duas vezes por semana que manteve durante 54 semanas, mas sem resposta clínica significativa. Em Outubro de 2002 foi instituída terapêutica com Anakinra 100 mg/dia sc, mantendo MTX 25 mg/semana sc, PDN 20 mg/dia e Naproxeno. Verificou-se uma rápida resposta, com desaparecimento das queixas sistémicas e articulares logo nas primeiras semanas e normalização dos

Quadro 1. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica no caso clínico 1

		INFLIXIMAB ↓		ETANERCEPT ↓		ANAKINRA ↓	
	Jun 00	Out00	Jun01	Ago01	Set02	Out02	Ago05
Hemoglobina (mg/dl)	8,9	8,8	9,4	8,7	9,2	9,2	12,8
Leucócitos(x10⁹/L)	18.300	26.300	26.020	17.100	23.600	23.600	7.200
VS (mm/h)	112	120	117	120	107	112	23
Plaquetas (x10⁹/L)	591	777	703	689	748	748	275
Febre	+	+	+	+	+	+	–
Artrite	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Artralgias	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
PDN doses (mg/d)	40	30	30	15	20	20	0

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária.

parâmetros inflamatórios laboratoriais. A doente permaneceu assintomática o que permitiu a progressiva redução e posterior paragem da corticoterapia e dos AINEs. Trinta e quatro meses após o início do tratamento a doente mantém-se em remissão, medicada com MTX 10 mg por semana e sem necessidade de AINEs ou corticóides. O Anakinra foi bem tolerado, não tendo havido quaisquer efeitos adversos.

Caso clínico 2

Doente do sexo feminino, 60 anos, caucásica. Aos 30 anos iniciou quadro clínico caracterizado por picos febris quotidianos superiores a 40ºC, *rash* cutâneo fugaz nos episódios de febre e artralgias generalizadas, com 3-4 dias de duração e que cedia aos AINEs. Foi colocada a hipótese diagnóstica de Artrite Reumatóide e iniciou terapêutica com SSZ e Hidroxicloroquina que abandonou por intolerância gástrica. Posteriormente foi medicada com PDN 30 mg/dia com melhoria clínica. Durante cerca de 30 anos a doente referia alguns períodos de exacerbação da sua patologia em que se auto-medicava com PDN em doses variáveis, havendo regressão da sintomatologia.

Em Março de 2002 verificou-se agravamento do quadro clínico, com picos febris quotidianos (39-40º), *rash* eritematoso, artrite das metacarpo-falângicas, interfalângicas proximais, punhos, joelhos e tibio-társicas, tendo sido referenciada à consulta de Reumatologia do HGO. Foi feito o diagnóstico de DSA e iniciou AINE e MTX oral.

Em Março de 2003 e apesar de estar sob MTX na dose de 20 mg/semana e PDN 15 mg/dia e AINE, mantinha febre, *rash* cutâneo poliartralgias e artrite dos punhos.

Em Junho teve um episódio de hematoquézias que motivaram internamento, tendo sido detectado por colonoscopia 4 úlceras no cego. Parou o AINE e iniciou Anakinra 100 mg/dia sc, com boa resposta clínica e laboratorial, permitindo a progressiva redução de prednisolona conforme se verifica no Quadro 2. O Anakinra foi bem tolerado, não se

Quadro 2. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica do doente do caso clínico 2

		ANAKINRA ↓		
	Ago03	Out03	Abril05	Ago05
Hemoglobina (mg/dl)	9.2	9.4	13	12.2
Leucocitos(x10⁹/L)	6.900	7.300	6.200	5.200
VS (mm/h)	55	45	18	25
Plaquetas (x10⁹/L)	299	299	253	243
Febre	+	–	–	–
Artrite	Sim	Sim	Não	Não
Artralgias	Sim	Sim	Sim	Sim
PDN doses (mg/d)	10	10	5	2,5

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária

tendo verificado efeitos adversos.

Caso clínico 3

Doente do sexo masculino, 21 anos, caucásico, com o diagnóstico de AIJ sistémica desde os 10 anos na sequência de febre alta, *rash* cutâneo e poliartrite. Foi medicado com PDN e AINEs mas manteve episódios de febre, *rash* cutâneo e artralgias que regrediam com o aumento da corticoterapia.

Em 2002 foi internado por pneumonia e polisserosite, com necessidade de ventilação mecânica.

Em Outubro de 2003 foi novamente internado por pneumonia com insuficiência respiratória parcial. Foi submetido a ventilação mecânica com boa resposta inicial, mas com surgimento de febre e pancitopenia após alguns dias. A biópsia óssea e o mielograma revelaram hipoplasia das séries eritróide e granulocítica. Efectuou terapêutica com Metilprenisolona em bólus, IVIG, factor estimulador de colónias de granulócitos humanos (G-CSF) e CyA. Desenvolveu, posteriormente, quadro de sepsis que levou a necrose e necessidade de amputação dos dedos dos pés. Após melhoria clínica, teve alta medicado com PDN na dose de 15 mg/dia e CyA 2mg/Kg/dia, tendo sido referenciado ao Serviço de Reumatologia do HGO.

Apesar da terapêutica, o doente mantinha picos febris diários e parâmetros inflamatórios elevados, o que motivou novo internamento em Abril. Após excluída doença infecciosa, iniciou MTX 10 mg/semana oral.

Em Novembro de 2004, apesar de ter aumentado a dose de MTX para 20 mg/semana sc, o doente mantinha febre, leucocitose, PCR e VS aumentadas pelo que iniciou Etanercept na dose de 25 mg sc duas vezes por semana (Quadro 3).

Em Janeiro de 2005 foi reinternado por febre, odinofagia, poliartralgias e artrite do cotovelo. Foi isolada E.Coli em urocultura, iniciada antibioterapia dirigida e interrompida a terapêutica com Etanercept.

Por persistência das manifestações sistémicas iniciou terapêutica com Anakinra 100 mg/dia sc, mantendo MTX 20 mg/semana sc e PDN 20 mg/ /dia.

Em Abril de 2005 o doente apresentava melhoria clínica significativa, sem febre, *rash* ou artrite e com diminuição dos parâmetros inflamatórios. A dose de PDN foi reduzida progressivamente e o MTX passado a oral.

Em Agosto de 2005 o doente mantém-se em remissão, medicado com MTX na dose de 15 mg/semana e PDN 2,5 mg por dia. Como intercorrência, de referir apenas orquiepididimite em Março de 2005, que respondeu a antibioterapia oral.

Quadro 3. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica do doente do caso clínico 3

		ETANERCEPT ↓		ANAKINRA ↓	
	Abr04	**Nov04**	**Jan05**	**Abr05**	**Ago05**
Hemoglobina (mg/dl)	10,1	13,8	12,4	13,4	14,6
Leucocitos(x10⁹/L)	29.600	23.500	31.000	17.800	9.540
VS (mm/h)	95	35	93	26	3
Plaquetas (x10⁹/L)	729	358	522	324	274
Febre	+	–	+	–	–
Artrite	Sim	Não	Sim	Não	Não
Artralgias	Sim	Não	Sim	Não	Não
PDN doses (mg/d)	10	10	20	10/5	2,5

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária

Discussão

Os fármacos anti-TNFα têm sido recentemente considerados uma alternativa terapêutica para a DSA e da AIJ refractárias às terapêuticas convencionais. Kokkinos *et al*, por exemplo, avaliaram 4 doentes com DAS tratados com Infliximab verificando-se em todos uma rápida remissão da sua doença sistémica logo após a primeira infusão do fármaco[12]. Porém a sua eficácia nas manifestações sistémicas não tem sido demonstrada em outros estudos. Num estudo recente de Quartier *et al* foi analisada a eficácia do Etanercept em 22 doentes com AIJ sistémica comparada com 39 doentes com outras formas de AIJ. Foi constatado que os doentes com AIJ sistémica respondiam menos favoravelmente[13]. Yukiko *et al* demonstraram que o bloqueio do TNFα pode não ser o tratamento mais adequado para os doentes

com AIJ sistémica refractária. A resposta ao Etanercept foi fraca em mais de metade dos 82 doentes com AIJ sistémica avaliados, verificando-se *flares* frequentes[14]. Billiau *et al* avaliaram a eficácia do Infliximab em três doentes com AIJ sistémica, em que apenas um mantinha queixas sistémicas. Apesar da poliartrite ter melhorado nos três casos, o doente com manifestações sistémicas manteve-as[15]. Noutro estudo, em 10 doentes com DSA tratados com Etanercept, apenas 4 atingiram uma resposta ACR 50 e apenas um dos três doentes com sintomas sistémicos, melhorou[11].

Da ainda escassa experiência relatada na literatura de DSA e AIJ sistémica refractárias, observou-se uma rápida e impressionante redução na actividade da doença e nos parâmetros laboratoriais, inclusive nos sintomas sistémicos com o antagonista da IL-1, em todos os doentes avaliados[16-18].

No primeiro caso clínico apresentado, apesar da terapêutica com vários DMARDs e IVIG, a doente manteve sempre doença activa, desenvolvendo necrose asséptica bilateral das ancas como consequência provável das elevadas doses de corticóides. Com base na experiência existente com os anti-TNFα foi decidido iniciar terapêutica com o anticorpo monoclonal Infliximab, mas sem resposta clínica. O *switch* para Etanercept, que manteve durante 12 meses, também não foi eficaz. Foi decidido, apoiando-nos na experiência de utilização do fármaco na Artrite Reumatóide e no conhecimento etiopatogénico da doença, iniciar terapêutica com o IL-1Ra. A rápida resposta clínica e laboratorial em semanas foi notória, a doente ficou assintomática, mantendo-se em remissão aos 34 meses.

A muito boa resposta desta doente ao IL-1Ra, motivou o uso do fármaco no segundo caso clínico. Esta doente, apesar de ter mantido doença pouco activa e controlada com a corticoterapia intermitente durante cerca de 30 anos, ao ser referenciada ao nosso centro apresentava queixas sistémicas e articulares agora refractárias aos corticóides, AINEs e DMARDs. Ao desenvolver uma complicação do consumo de AINEs iniciou Anakinra com regressão das queixas sistémicas e melhoria das queixas articulares.

O uso dos fármacos anti-TNFα, nomeadamente do Etanercept na AIJ, está bem documentado, havendo, porém, como descrito anteriormente, respostas variáveis de acordo com a presença ou não de sintomas e sinais sistémicos. O terceiro doente, apesar da terapêutica com PDN, AINEs e DMARDs, manteve sempre doença activa, com intercorrências infecciosas graves. O Etanercept não foi eficaz e registou-se também uma intercorrência infecciosa. O Anakinra foi iniciado com base na nossa experiência na DSA e também num caso clínico descrito por Verbsky *et al*[17]. O doente teve uma resposta clínica rápida e mantida.

Nos três casos aqui descritos o Anakinra foi bem tolerado, havendo apenas uma intercorrência infecciosa, de fácil resolução com antibioterapia dirigida.

A resolução dos sintomas, a normalização dos parâmetros laboratoriais inflamatórios de forma rápida e sustentada e a possibilidade da diminuição das doses, ou até da paragem das terapêuticas concomitantes, após o início do tratamento com o IL-1Ra, evidencia a importância da IL-1 na etiopatogénese na Doença de Still.

Porém, apesar do sucesso evidente em todos os casos reportados até agora com o uso deste fármaco na DAS e na forma sistémica da AIJ refractárias, são necessários estudos controlados com o IL-1Ra.

Referências

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971; 30:121-133.
2. Fujii T, Nojima T, Yasuoka S et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. Rheumatology 2001; 40:1398-1404.
3. Vencovsky J, Jarosová K, Ruzicková S et al. Higher frequency of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44:2387-2391.
4. Müller K, Herner E, Stagg A et al. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37:562-569
5. Elliott M, Woo P, Charles P et al. Supression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-α (cA2). Br J Rheumatol 1997; 36:589-593.
6. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. Arch Dis Child 2003; 88:186-191.
7. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N et al. Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. J Rheumatol 1997; 24:1582-1587.
8. Fujii T, Akizuki M, Kameda H et al. Methotrexate treatment in patients with adult Still's disease- retrospective study of 13 Japanese cases. Ann Rheum Dis 1997; 56:144-148.
9. Van Rossun, Fiselier T, Franssen M et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicen-

ter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1998; 41:808-816.
10. Wallace C, Sherry D. Trial of intravenous pulse Cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40:1852-1855
11. Husni M, Maier A, Mease P et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Arthritis Rheum 2002; 46:1171-1176
12. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with Infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. Clin Rheumatol 2004; 23:45-49.
13. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of Etanercept for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003; 48:1093-1101.
14. Yukiko K, Pinho P, Walco G et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset Juvenile Rheumatoid Arthritis . J Rheumatol 2005; 32:935--942.
15. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for Systemic Onset JIA: Experience in 3 children. J Rheumatol 2002; 29:1111-1114.
16. Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A et al. Rapid responses to Anakinra in Patients with refractory Adult--Onset Still's Disease. Arthritis Rheum 2005; 52:1794--1803.
17. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra in therapy resistant Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2004; 10:2071-2075.
18. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 2005; 9:1479-1486.
19. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992; 19:424-430.

Endereço para correspondência:
Fátima Godinho
Av Prof Torrado da Silva
Hospital Garcia de Orta – Almada
Portugal
Telef:+351 212 727 335
E-mail: fatima_godinho@hotmail.com

28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

EUA, Philadelphia
15-19 Setembro de 2006

ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting

EUA, Washington, D.C. 10-15 de Novembro de 2006

Provável Limite de Envio de Resumos:
5 de Maio de 2006