

## Anakinra en artritis crónica juvenil de comienzo sistémico

**Sr. Director:** Los pacientes con artritis crónica juvenil de comienzo sistémico (ACJCS), presentan con frecuencia considerables dificultades para el control de la enfermedad. Un porcentaje elevado cursa de un modo policíclico o crónico que con frecuencia conduce a largo plazo a una importante morbilidad. En trabajos recientes se ha señalado la utilidad del antagonista del receptor de la interleucina-1 (anakinra) en el tratamiento de estos pacientes. Se presenta el caso de un varón con ACJCS refractaria al tratamiento convencional, que incluía 2 fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), que presentó una excelente respuesta a anakinra.

Varón de 7 años de edad, diagnosticado en 1999 de ACJCS complicada en su inicio con un síndrome de activación macrofágico (SAM), por lo que recibió altas dosis de esteroides y, posteriormente ante la persistencia de poliartritis, metotrexato por vía oral, hasta el año 2002 en que se suspendió el tratamiento por remisión clínica<sup>1</sup>. En febrero de 2003 presenta de nuevo datos de actividad de la enfermedad con fiebre, exantema, artritis, dolor torácico, hepatoesplenomegalia, anemia, leucocitosis, trombocitosis y elevación de reactantes de fase aguda que no remitieron a pesar de altas dosis de esteroides (1 mg/kg/día), gammaglobulinas intravenosas (5 dosis de 2 mg/kg en administración única mensual), metotrexato oral y subcutáneo (hasta 15 mg/semana), tacrolimus, etanercept o infliximab (hasta 5 mg/kg), por lo que se inicia tratamiento con anakinra a una dosis de 1,5 mg/kg/día, y se mantiene metotrexato oral (10 mg/semana) con respuesta en la actividad sistémica (desaparición del exantema, la fiebre y el malestar general) en la primera semana de tratamiento, resolución de la artritis y normalización de los reactantes de fase aguda

en 1 mes, con buena tolerancia y sin efectos secundarios. En el octavo mes el paciente presenta recidiva de las manifestaciones sistémicas con fiebre, artralgiyas y elevación de los reactantes de fase aguda, por lo que se incrementa la dosis de anakinra a 2 mg/kg/día con normalización clínica, si bien persisten datos de actividad analítica (tabla 1). La dosis de corticoides se ha reducido en un 90% en el décimo mes, lo que permite el crecimiento de 9 cm en este período cuando la talla había permanecido estable durante cerca de 2 años.

La ACJCS es una enfermedad sistémica en la que las manifestaciones extraarticulares predominan sobre las articulares propiamente dichas, y son características la fiebre, el exantema, las adenopatías periféricas, la hepatoesplenomegalia o la pericarditis, así como alteraciones analíticas como anemia, leucocitosis, trombocitosis y elevación de la ferritina sérica. En ocasiones, estos pacientes pueden presentar una complicación frecuentemente mortal denominada SAM<sup>2</sup>. A pesar de los diferentes tratamientos ensayados muchos pacientes presentan actividad permanente que sólo los corticoides a dosis altas pueden controlar, lo que unido a la actividad sistémica de la enfermedad tiene tremendas repercusiones sobre el crecimiento. Entre las citocinas que participan en el fenómeno inflamatorio en la ACJCS la IL-6 parece tener un papel preponderante. Estudios preliminares desarrollados en Japón, muestran beneficio en pacientes con ACJCS tratados con MRA, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de la IL-6, tanto soluble como de membrana<sup>3</sup>. El incremento de IL-6 durante los períodos de actividad de la enfermedad va seguido de aumento de la expresión del receptor para la IL-1<sup>4</sup>. La incubación de células mononucleadas de sangre periférica de donantes sanos con el suero de pacientes con ACJCS incrementa la transcripción de un número elevado de genes entre los que se encuentran varios miembros de la familia de la IL-1 y su receptor<sup>5</sup>. El antagonista del receptor para la IL-1 se ha utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexato en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, con mejoría moderada en la sintomatología.

**TABLA 1. Evolución analítica del paciente**

	Basal	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	8 meses <sup>a</sup>	10 meses
PCR (mg/l)	147,8	11,5	7,2	3	3	47	27
Talla (cm)	115		117	118	118	122	124
Prednisona diaria (mg)	12,5			3,75	2,5	2,5	2,5 (alternos)
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.400	8.900	5.800	6.600	7.700	6.100	7.900
Hemoglobina (g/dl)	9	12,6	11	12	13,4	11,7	11,9
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	518	156	224	196	128	278	319

PCR: Proteína C reactiva.

<sup>a</sup>Coincidiendo con actividad de la enfermedad. La dosis de anakinra se incrementa a 2 mg/kg/día.

matología y reducción en la progresión de las erosiones. El tratamiento se tolera bien en la mayoría de los pacientes, y el efecto adverso más frecuente son las reacciones en el punto de inyección<sup>6-8</sup>. La incidencia de infecciones severas es baja, y no se aprecian infecciones por gérmenes oportunistas<sup>9</sup>. Trabajos recientes con un pequeño número de pacientes con ACJCS, proporcionan resultados espectaculares en los primeros meses tras el inicio del tratamiento con anakinra. Pascual et al<sup>5</sup>, presentan 9 pacientes tratados con anakinra (2 mg/kg/día, máximo 100 mg) con respuesta en todos ellos, con un seguimiento de entre 2 y 12 meses. Irigoyen et al<sup>10</sup>, revisan pacientes de 5 centros tratados con anakinra con una media de seguimiento de 12 meses (rango 3-28). No especifican la dosis utilizada. La respuesta aparece en menos de 2 semanas, lo que permite la reducción de corticoides en un 90% de la dosis inicial. Henrickson<sup>11</sup> presenta 4 pacientes tratados con anakinra con resultados similares. Creemos que la dosis indicada en el resumen (0,1 mg/kg/día) es errónea, ya que las dosis recomendadas oscilan entre 1 y 2 mg/kg/día. Se han notificado resultados similares en pacientes con enfermedad de Still del adulto refractarios a metotrexato y etanercept<sup>12</sup> y en pacientes con enfermedad neonatal inflamatoria multisistémica<sup>13</sup>. En nuestro paciente se destaca una rápida mejoría clínica perceptible a la semana de la administración de la medicación, así como la normalización de las cifras de hemoglobina, plaquetas y leucocitos junto a la disminución de la proteína C reactiva (PCR). Paralelamente, se ha evidenciado una disminución de la ferritina sérica (de 6.000 a 1.000 ng/ml a los 2 meses de tratamiento). No se han presentado efectos secundarios, y el niño realiza una vida prácticamente normal. No está claramente establecida la dosis óptima de anakinra en el tratamiento de la ACJCS, si bien el estudio de Pascual et al<sup>5</sup> y nuestra experiencia

propia parecen indicar que la dosis de 2 mg/kg/día (máximo 100 mg/día) es la opción más adecuada.

E. Cuende, A.J. López de Goikoetxea y J.C. Vesga

Unidad de Reumatología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Bibliografía

1. Cuende E, Pérez B, Ardanaz M, Guinea J, Vesga JC. Macrophage activation syndrome associated to systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:764-5.
2. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol*. 1998;12:245-71.
3. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818-25.
4. De Benedetti F, Raveli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9:428-33.
5. 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;201:1479-86.
6. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204.
7. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2002;46:614-24.
8. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1752-60.
9. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:649-54.
10. Irigoyen PI, Olson J, Hom C, Ilowite NT. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50: S437.
11. Henrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:S438.
12. Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1794-803.
13. Dailey NJ, Aksentjevich I, Chae JJ, Wesley R, Snyder C, Magalnick M, et al. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra in the treatment of neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50: S440.