

UN CAZ DE ARTRITĂ JUVENILĂ CRONICĂ TRATAT CU ETANERCEPT

Alice Raica, Ioan Popa, Simona Turcu, Liviu Pop, Ruxandra Băcanu, Ioana Popa
Clinica Pediatrie II, UMF Timișoara

Rezumat

Tratamentul artritei juvenile cronice (AJC) a cunoscut progrese remarcabile în ultimii ani, în special prin folosirea mai eficientă a medicației existente, dar și prin introducerea în practică a noilor clase terapeutice descoperite. Utilizarea judicioasă a corticoterapiei, administrarea sub formă de pulse mai degrabă decât în cure lungi și la doze zilnice mari, alături de tratamentul cu metotrexat în artrita moderată sau severă reprezintă încă „standardul de aur” în tratament. Introducerea noilor agenți anti-TNF (etanercept sau infliximab) reprezintă un pas major în folosul pacienților non responsivi la tratamentul standard cu medicamente remisive. Lucrarea prezintă cazul unui băiat cu AJC care a urmat tratament cu etanercept și discută aspecte legate de terapia biologică în această boală.

Cuvinte cheie: artrită juvenilă cronică, etanercept

Summary

Juvenile chronic arthritis treated with etanercept

The management of chronic juvenile arthritis (CJA) has advanced dramatically in the last years based on a more effective use of available drugs as well as the application of newly discovered ones. More accurate use of corticosteroids and new techniques, such as intravenous pulse therapy rather than long-term high-dose use of oral corticosteroids, beside the therapy with methotrexate still represent the gold standard for CJA management. However, the introduction of anti-TNF agents, such as etanercept or infliximab represent a major shift to the use of biological therapy in patients intolerant or unresponsive to standard disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). We present a case of therapy with etanercept in a boy with refractory CJA.

Key words: chronic juvenile arthritis, etanercept

PREZENTAREA CAZULUI

JD, un băiat în vârstă de 10 ani, a primit atenție medicală pentru tumefacție, durere și limitarea mișcărilor articulare la nivelul articulațiilor mici (radio-carpiană, interfalangiană, metacarpofalangiană), la care s-a asociat afectarea genunchilor, gleznelor și a articulațiilor temporomandibulare. Debutul simptomelor a fost cu aproximativ 2 luni înainte, iar examenul fizic de la internare a confirmat prezența artritei la nivelele menționate. Tabloul biologic a evidențiat prezența semnelor de inflamație: VSH = 58 mm/h, proteina C reactivă (PCR) crescută, factorul reumatoid (FR) pozitiv, în timp de anticorpii antinucleari (ANA) și anticorpii anti ADN dublu catenar (dsDNA) au fost negativi. Modificările radiologice ale mâinilor și genunchilor au arătat tumefacția părților moi și discreta apoziție periostală *de novo*.

A fost stabilit diagnosticul de artită cronică juvenilă (ACJ) pe baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie, formă similară poliartritei reumatoide a adultului.

Tratamentul inițial a constat din antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), dar în timp de o lună nu a apărut nici o ameliorare, astfel că s-a trecut la inițierea

corticoterapiei orale cu prednison 1 mg/kg/24h. Semnele clinice s-au ameliorat, dar după 6 luni la un examen RMN s-au sesizat semne de osteoporoză încât corticoterapia a fost oprită. În continuare, tratamentul a cuprins administrarea de aurotiomalat de sodiu (Tauredon®) pentru o perioadă de 20 luni până la doza totală de 700 mg. Semnele clinice nu au fost mult ameliorate și, în plus, a apărut cifoza toracică și un anumit grad de anchiloză la nivelul mâinilor și coatelor, cu limitarea mișcărilor articulare. Următorul pas terapeutic a fost de a administra metotrexat sperând că acesta ar putea aduce o ameliorare a stării pacientului. Din păcate, în mai puțin de o lună a apărut citopenie (leucopenie și trombocitopenie) care a determinat oprirea tratamentului.

Figura 1 prezintă aspectul mâinilor și coatelor bolnavului după 3 ani de evoluție nefavorabilă sub tratamentul clasic.

Având în vedere evoluția nefavorabilă a cazului, următoarea alternativă terapeutică a fost de a administra un agent anti-TNF. Pacientul a primit etanercept (Enbrel® 0,4 mg/kg de 2 ori pe săptămână timp de 24 de luni). Înainte de începerea tratamentului s-au exclus eventuale infecții, apoi au fost efectuate lunar examenul fizic complet, teste de laborator (probe de inflamație și teste imunologice,



Figura 1
Aspectul mâinilor cazului observat

examinări biochimice), precum și evaluarea activității bolii.

Răspunsul la tratament a fost evaluat pe baza celor 6 criterii incluse în ceea ce se numește *juvenile chronic arthritis core criteria*: a) evaluarea globală de către medic a severității bolii, b) evaluarea globală a stării de bine de către pacient sau părinții acestuia, c) numărul de articulații cu boală activă, d) numărul de articulații cu limitarea mișcării, e) abilitatea funcțională apreciată prin *C-HAQ (Childhood Assessment Questionnaire)* și f) un *marker* de inflamație (VSH sau CRP). Pentru evaluarea globală am utilizat criteriile *JCA* internaționale *DOI (Definition of Improvement)* și anume, pacientul trebuie să aibă mai multe de 30% creștere pe linia de bază la cel puțin 3 criterii și nu mai mult de o deteriorare de maxim 30% la un alt criteriu. Pacientul a fost de asemenea urmărit pentru efecte adverse. Infecții, apariția altor boli autoimune, tuberculoză, malignități.

Principalul incident care a apărut a fost o bronhopneumonie severă, care a survenit după 18 luni de tratament cu etanercept și care a răspuns greu la antibioterapie. Timp de o lună s-a întrerupt terapia biologică, după care aceasta a fost reluată.

Tabelul 1 prezintă criteriile de bază ale ACJ la start și după 24 de luni de tratament, dovedind obținerea a mai mult de 30% *DOI*.

DISCUȚIA CAZULUI

AJC este cea mai frecventă boală reumatismală a copilului. Din păcate, la mai puțin de o treime din pacienți boala poate fi controlată prin medicație anti-inflamatorie nesteroidiană sau prin corticoterapie, restul necesitând medicație mai agresivă (1, 2, 3, 4). Studii randomizate și controlate au arătat că metotrexatul ar avea efect terapeutic față de *placebo*, cu un profil de siguranță acceptabil. Totuși, mulți copii nu prezintă un răspuns adecvat la metotrexat nici măcar la doze de 1 mg/săptămână. Mai mult, severitatea și frecvența efectelor adverse sporesc odată cu creșterea dozei și deci consecințele administrării pe termen lung nu pot fi apreciate. Alți agenți aparținând tratamentului remisiv, cum ar fi sulfasalazina, ciclosporina sau ciclofosfamida pot fi eficienți în formele rezistente și pot fi folosiți chiar în combinație cu metotrexatul (4, 5, 6).

Unele studii au sugerat că folosirea imunoglobulinelor administrate intravenos la pacienții cu formă sistemică de AJC ar avea un beneficiu limitat, în timp ce altele au demonstrat un beneficiu substanțial pe termen scurt la 75% dintre pacienții tratați, dacă administrarea a început din timp. Un alt studiu retrospectiv a arătat eficiența acestei administrări la pacienții cu manifestări sistemice și dependență de steroizi, dar un efect limitat asupra poli-artritei. Astfel, s-ar putea afirma că imunoglobulinele administrate intravenos pot avea un rol benefic la pacienți selectați, non-responsivi la alte scheme de tratament, pe baza acțiunii lor patogene incomplet elucidate de blocare a fenomenului autoimun (7).

Introducerea agenților anti-*TNF (Tumour Necrosis Factor)* reprezintă o adevărată revoluție în terapia bolilor reumatismale. Factorul de necroză tumorală este o citokină pro-inflamatorie care are un rol complex în patogenia AJC. Valorile *TNF* au fost găsite crescute atât în serul cât și în lichidul sinovial al acestor copii. Nivelul seric al receptorului solubil al *TNF* este crescut la pacienții cu toate

Tabelul 1
Repere ale evoluției cazului tratat

JCA core criteria	Evoluția sub tratament		
	Luna 1	Luna 24	Criteriul DOI (%)
Numărul total de articulații active	26	18	31
Numărul de articulații cu limitarea mișcărilor	18	15	17
Evaluarea globală a medicului	2.0	2.0	0
Evaluarea globală a pacientului/părintelui	2.0	1.0	50
C-HAQ score	0.8	0.5	38
VSH	66	58	15

subtipurile de boală și acesta se corelează cu activitatea AJC (3). Astfel, rațiunea introducerii terapiei cu agenți anti-*TNF* are la bază înțelegerea rolului crucial pe care îl joacă această citokină la realizarea procesului inflamator autoimun. Au fost introduse astfel în practică doi inhibitori de *TNF*, receptorul solubil (etanercept) și anticorpii monoclonali anti-*TNF* (infiximab). Până în momentul de față, numai primul a primit aprobare pentru a fi utilizat la copii.

Etanercept (Enbrel®) este o proteină de fuziune sintetizată genetic, care constă în două lanțuri identice ale receptorului *TNF* P75 uman recombinat, fuzionate cu fracțiunea Fc a IgG1 umane, care fixează *TNF* și limfotoxina α și inhibă activitatea acestora. Se administrează în doză de 0,4 mg/kg de două ori pe săptămână în injecții subcutanate, iar efectul apare după 3-4 săptămâni. Studii multicentrice placebo-controlate și randomizate au arătat eficiența folosirii etanerceptului la copii cu AJC formă activă poliarticulară într-un procent de 75% (indiferent de tipul debutului), medicamentul fiind administrat la pacienții care nu au tolerat sau nu au răspuns la metotrexat (2, 3, 7).

Chiar dacă la adulți etanerceptul se asociază cu metotrexat (5, 8), noi am decis să evităm această asociere deoarece efectele adverse ale metotrexatului

au apărut chiar înainte de a începe terapia cu etanercept. Pacientul a tolerat relativ bine administrarea biologicului, cu excepția bronhopneumoniei, menționate. Nu s-au notat alte efecte adverse cum ar fi tuberculoză, varicelă, pancitopenie sau apariția de noi autoanticorpi. Din păcate, în momentul inițierii tratamentului cu etanercept exista deja un anumit grad de anchiloză, și deci eficacitatea terapiei s-a manifestat doar la nivelul articulațiilor active cu o îmbunătățire de mai mult de 30% la 3 parametri din *DOI*. În prezent copilul este în continuare în tratament pentru încă un an cu etanercept.

Studii coordonate de Lovell și col (2, 3) au arătat că tratamentul pe termen lung cu etanercept poate aduce beneficii clinice semnificative la pacienții pediatrici cu ACJ poliarticulară formă severă, indiferent de tipul de debut, și că folosirea sa prelungită nu s-a asociat cu creșterea efectelor adverse sau a infecțiilor. Totuși, problema care se pune în momentul de față la cazul nostru este cât timp s-ar putea prelungi tratamentul cu etanercept sau ce alte alternative terapeutice ar fi disponibile (transplant medular, anti-IL1 – Anakira®) sau terapia anti-elule B cu anticorpi monoclonali anti-CD20 – Rituximab®) după încheierea tratamentului biologic (5, 6, 7).

BIBLIOGRAFIE

1. **A Kavanaugh**, Biologic agents in rheumatoid arthritis, American College of Rheumatology 64th Annual Scientific Meeting, 2005
2. **DJ Lovell, M Miller, JT Cassidy**, Treatment of rheumatic diseases in Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition, 2004, 795-799
3. **DJ Lovell**, Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthr Rheum* 2003, 48: 218-226
4. **EH Giannini, CW Fink**, Low-dose methotrexate in children with JRA: results of a post-trial, long-term follow-up program, *Arthr Rheum* 1993, 36: 54
5. **JJ Cush**, Treatment advances in the spondiloarthropathies, American College of Rheumatology 64th Annual Scientific Meeting, 2005
6. **CW Edwards**, Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 2004, 350: 2572-2581
7. **JK Murray, DJ Lovell**, Advanced therapy for juvenile arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16: 361-378
8. **L Klareskog**, Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized controlled trial, *Lancet* 2004, 363: 657-681
9. **ML Miller, J Cassidy**, Juvenile rheumatoid arthritis in „Nelson Textbook of Pediatrics”, 17th Ed, 2004, 799-805

Vizitați *site-ul*

SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE

www.srreumatologie.ro