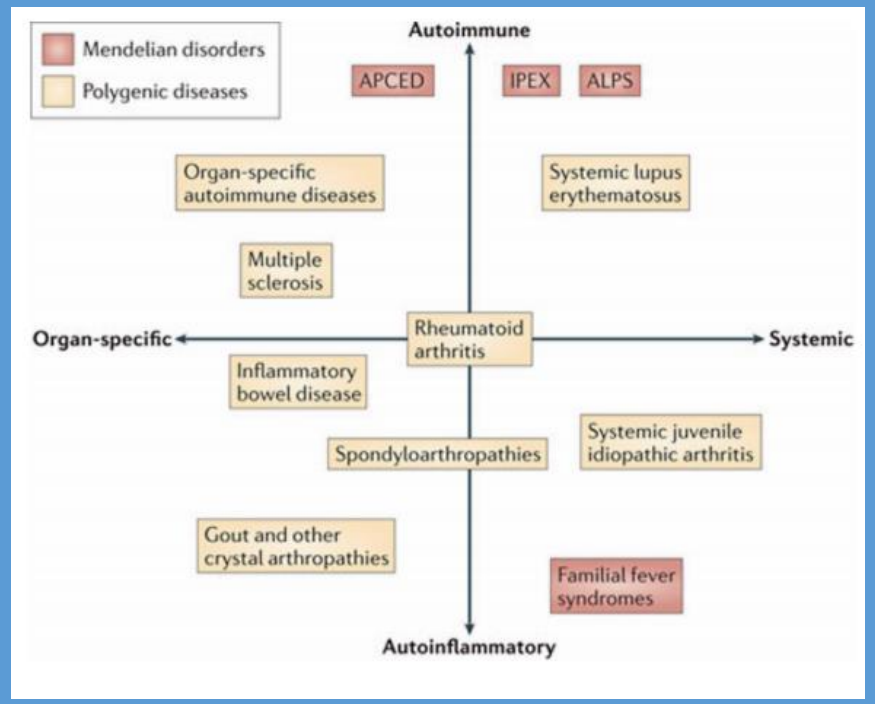
Bloqueo de IL-1 Serie de casos

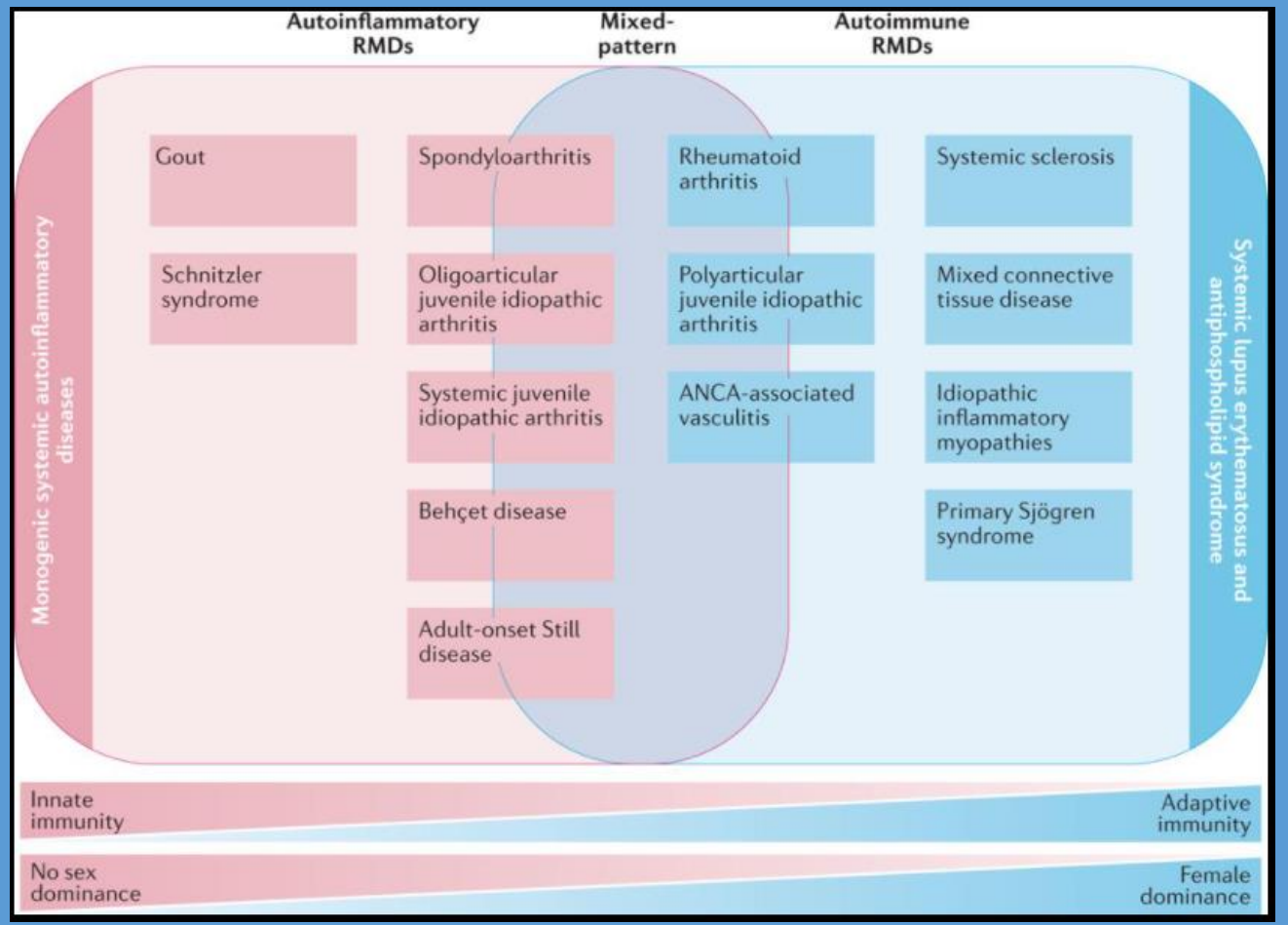
XIV REUNIÓN GEAS

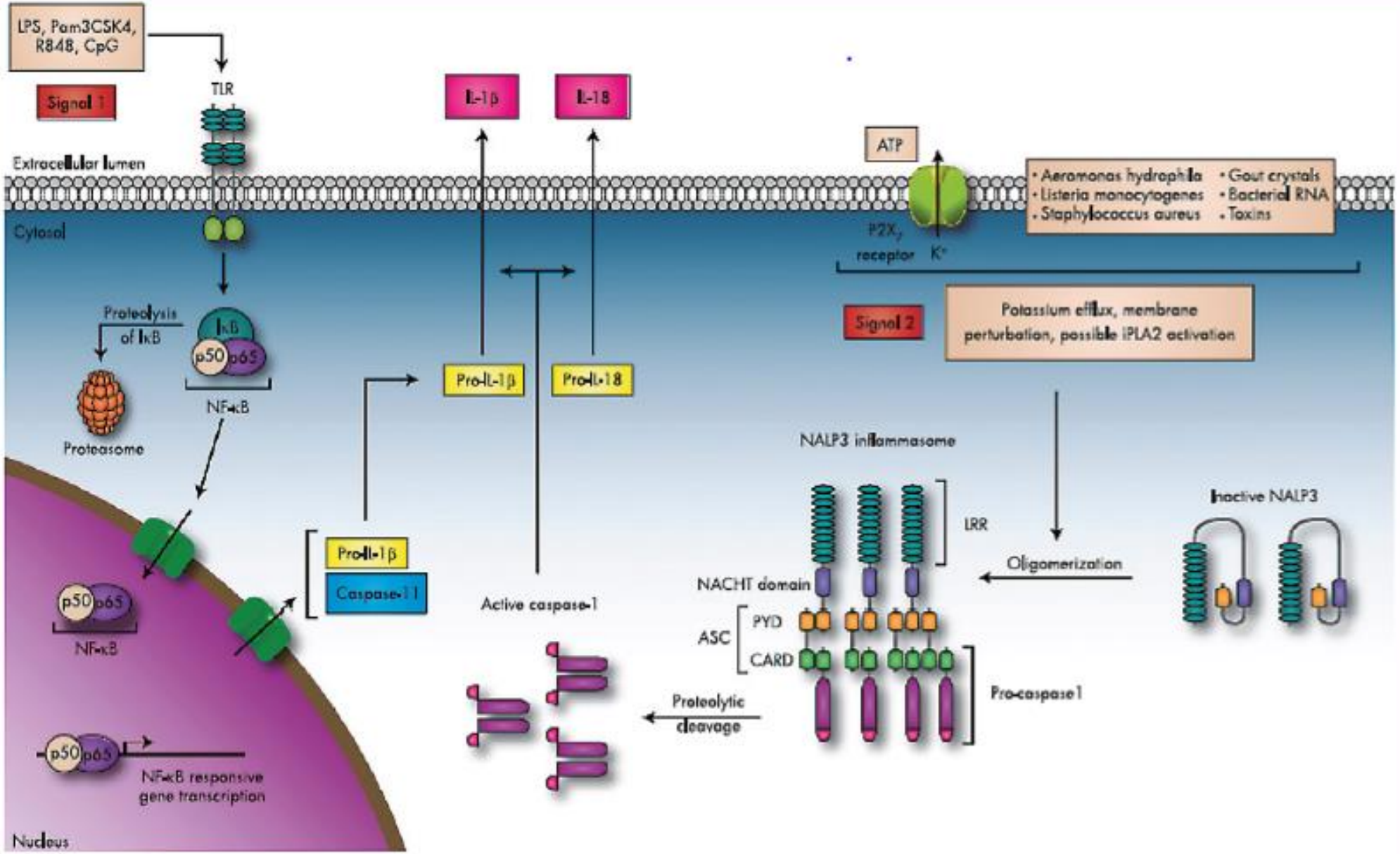
GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021 Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

F. Tornero F. Lage L. Cantero
H. Jiménez Díaz
Medicina Interna- EAS


Mendelian disorders
Polygenic diseases
Autoimmune
APCED
IPEX
ALPS
Organ-specific autoimmune diseases
Systemic lupus erythematosus
Multiple sclerosis
Organ-specific
Rheumatoid arthritis
Systemic
Inflammatory bowel disease
Spondyloarthropathies
Systemic juvenile idiopathic arthritis
Gout and other crystal arthropathies
Familial fever syndromes
Autoinflammatory

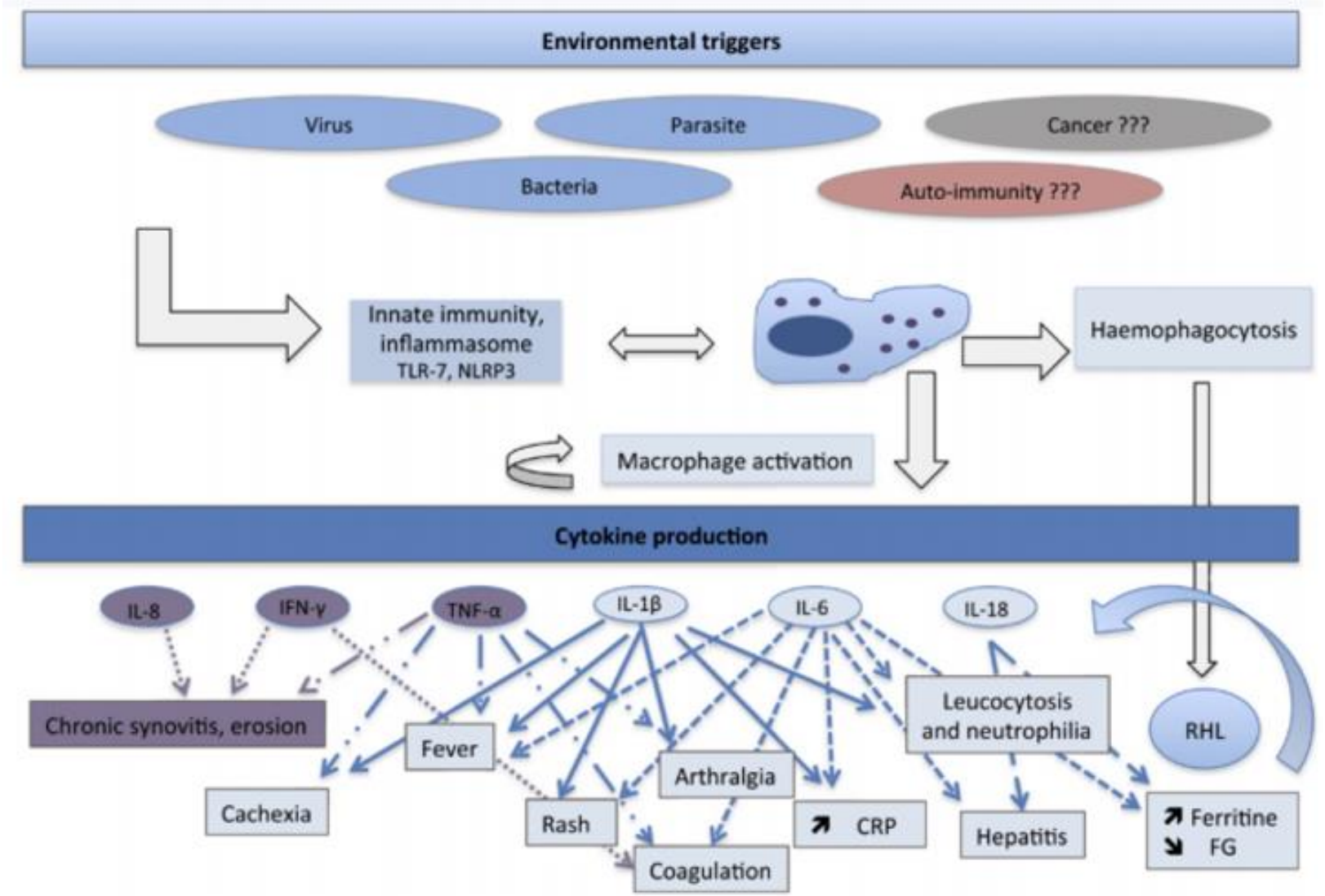

Autoinflammatory RMDs
Mixed-pattern
Autoimmune RMDs
Monogenic systemic autoinflammatory diseases
Gout
Schnitzler syndrome
Spondyloarthritis
Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis
Systemic juvenile idiopathic arthritis
Behçet disease
Adult-onset Still disease
Rheumatoid arthritis
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
ANCA-associated vasculitis
Systemic sclerosis
Mixed connective tissue disease
Idiopathic inflammatory myopathies
Primary Sjögren syndrome
Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome
Innate immunity
Adaptive immunity
No sex dominance
Female dominance


LPS, Pam3CSK4, R848, CpG
Signal 1
TLR
Extracellular lumen
Cytosol
Proteolysis of IκB
IκB
p50 p65
NF-κB
Proteasome
p50 p65
NF-κB
p50 p65
NF-κB responsive gene transcription
Nucleus
Pro-IL-1β
Caspase-1
IL-1β
IL-18
Pro-IL-1β
Pro-IL-18
Active caspase-1
Proteolytic cleavage
ATP
P2X7 receptor
K+
• Aeromonas hydrophila
• Listeria monocytogenes
• Staphylococcus aureus
• Gout crystals
• Bacterial RNA
• Toxins
Signal 2
Potassium efflux, membrane perturbation, possible iPLA2 activation
NALP3 inflammasome
LRR
NACHT domain
ASC
PYD
CARD
Pro-caspase1
Oligomerization
Inactive NALP3

Theofilopoulos AN et al. Nat Rev Rheumatol 2010

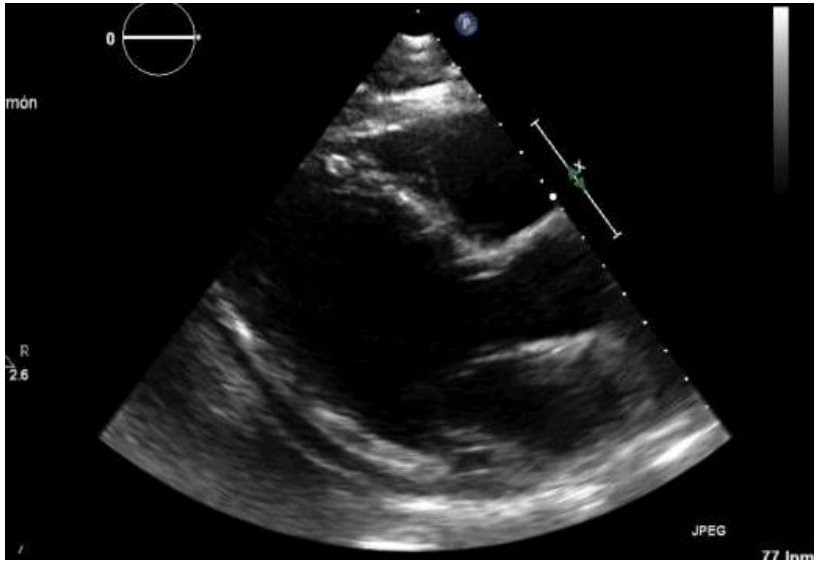
Pero nos queda un gran cajón de sastre

Síndrome autoinflamatorio indetermidado, Autoinflamatorio poligénico del adulto, etc

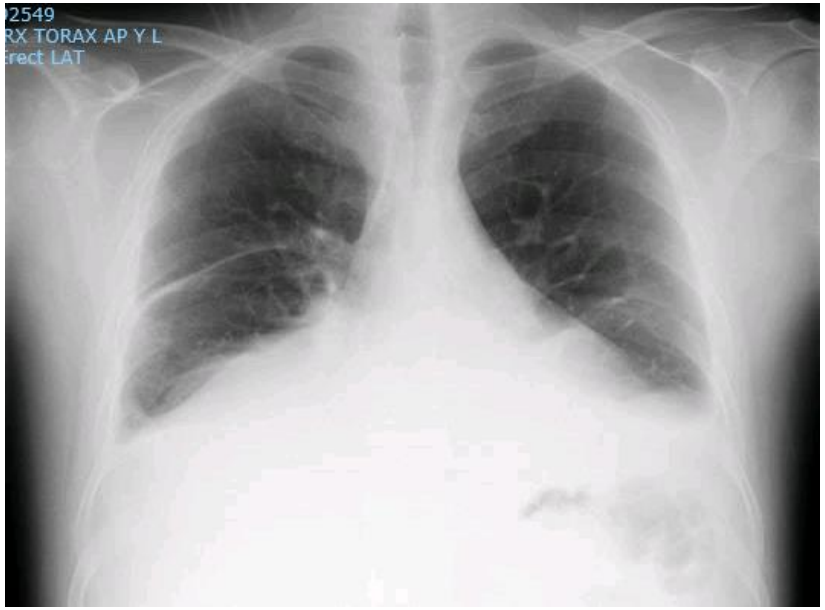


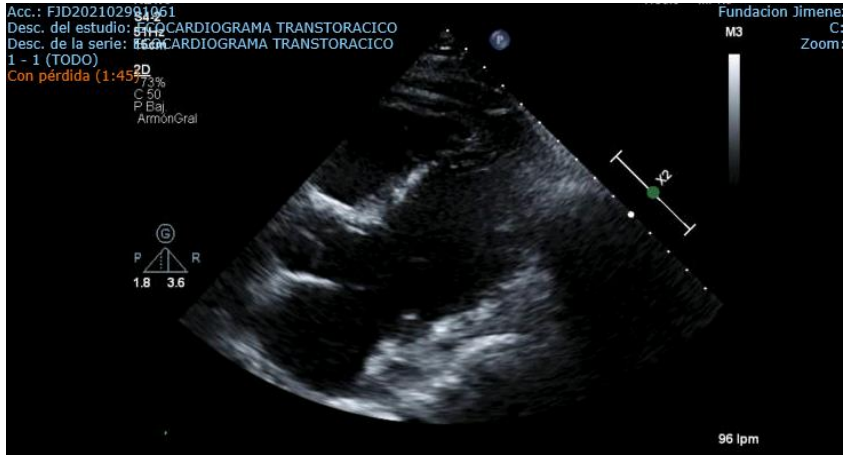
Caso 1

- Varón 40 años
- Episodios de pleuropericarditis y fiebre desde hace 10 años
- Importante elevación de RFA: PCR
- Despistaje de EAS negativo
- Despistaje de infecciones negativo
- Características del LP de perfil inflamatorio



Anakinra 100mg sc diario

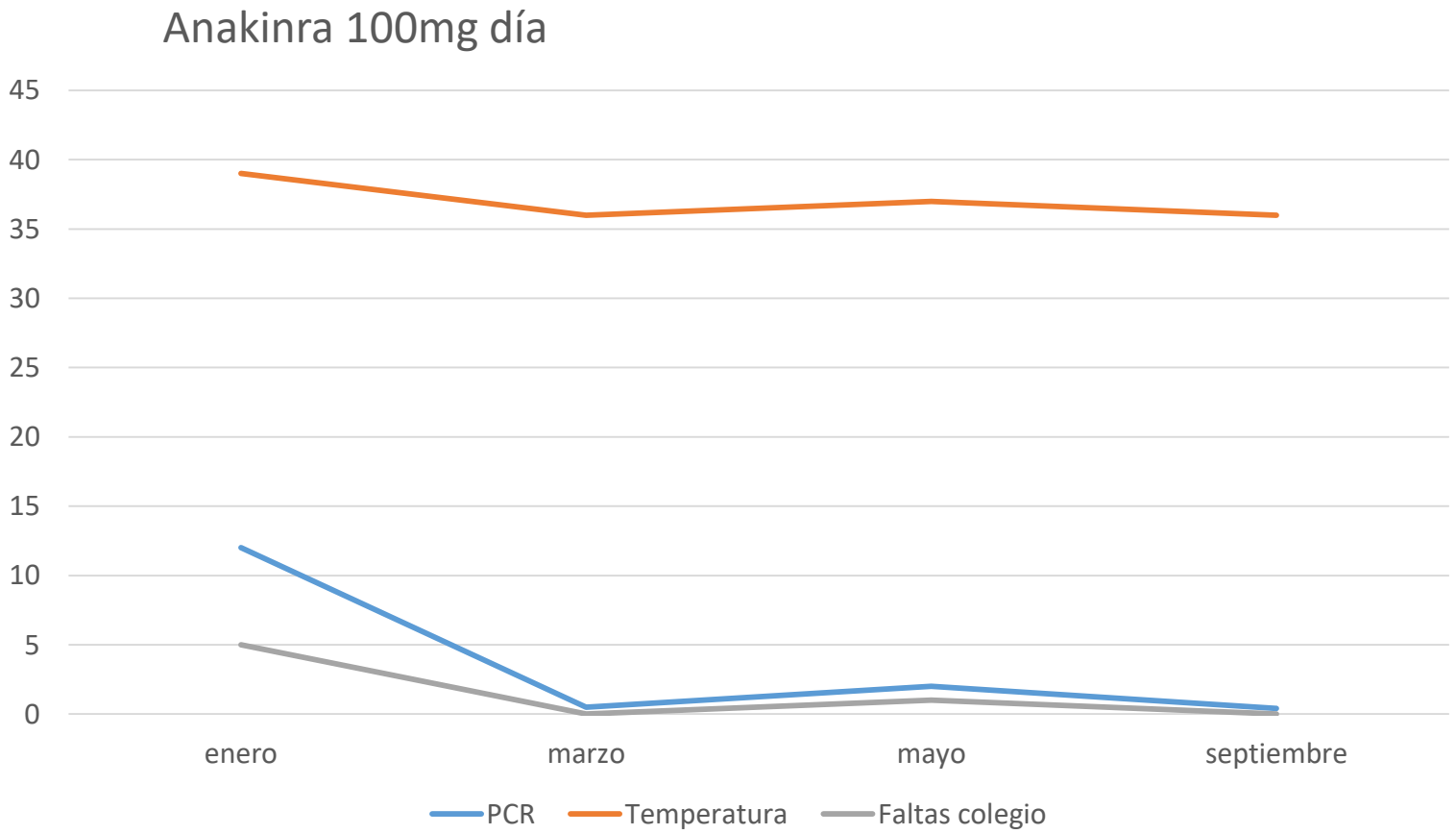




Recurrencias al intentar dejarlo.
Brotes leves a pesar del tto

Caso 2

- Mujer de 14 años con fiebre mediterránea familiar.
- Crisis de dolor y fiebre a pesar de tratamiento con colchicina y esteroides
- En Navidad del 20 brote de fiebre mantenida. Corticoterapia durante un mes. Ganancia de 9kg, vello facial, acné. Dice que no se toma más esteroides.
- Importante absentismo escolar.
- Sus pediatras nos consulta sobre nuestra experiencia con anakinra



- Ha recuperado el absentismo escolar.
- Ha desaparecido el Cushing.
- La supresión de RFA minimiza el riesgo de amiloidosis en el futuro.

Caso 3

Mujer de 24 años

Septiembre de 2020: fiebre, odinofagia, contacto con COVID-19

Octubre de 2020: 2 visitias: fiebre mareo + cefalea (tensional). Náuseas y clínica GI.

Enero 21: caflaea + náuseas.

Febrero 21: cefalea, fiebre rinorrea (sinusitis), dolor ocular con exp. OFT normal. PCR negativa. 2ª visita por posible reacción alérgica a levo. Otra visita por intolerancia a amoxi y persiste la fiebre y finalmente ingresa el 22 de feb

1 marzo: zoster, valaciclovir y colchi

9 de martzo en consultas ok. no fiebre.

17 marzo: intolerancia a colchi y Fractura de radio

25 marzo 21: inflamación por dolor tras manipulación de fx.

- A raíz de la fractura de radio y el zoster:
  - Fiebre persistente con 40ºc diariamente
    - Paracetamol, metamizol, Ibuprofeno.
  - Dolor y tumefacción en la mano con riesgo de compartimental y D. de Sudeck
  - Retraso en la osificación del callo de fractura
  - Edema palpebral

  (Elevación de RFA, despistaje de EAS y de infecciones)

  - Puse esteroides a dosis 125x3. y después 30 sin respuesta. Por lo que se inicia Anakinra

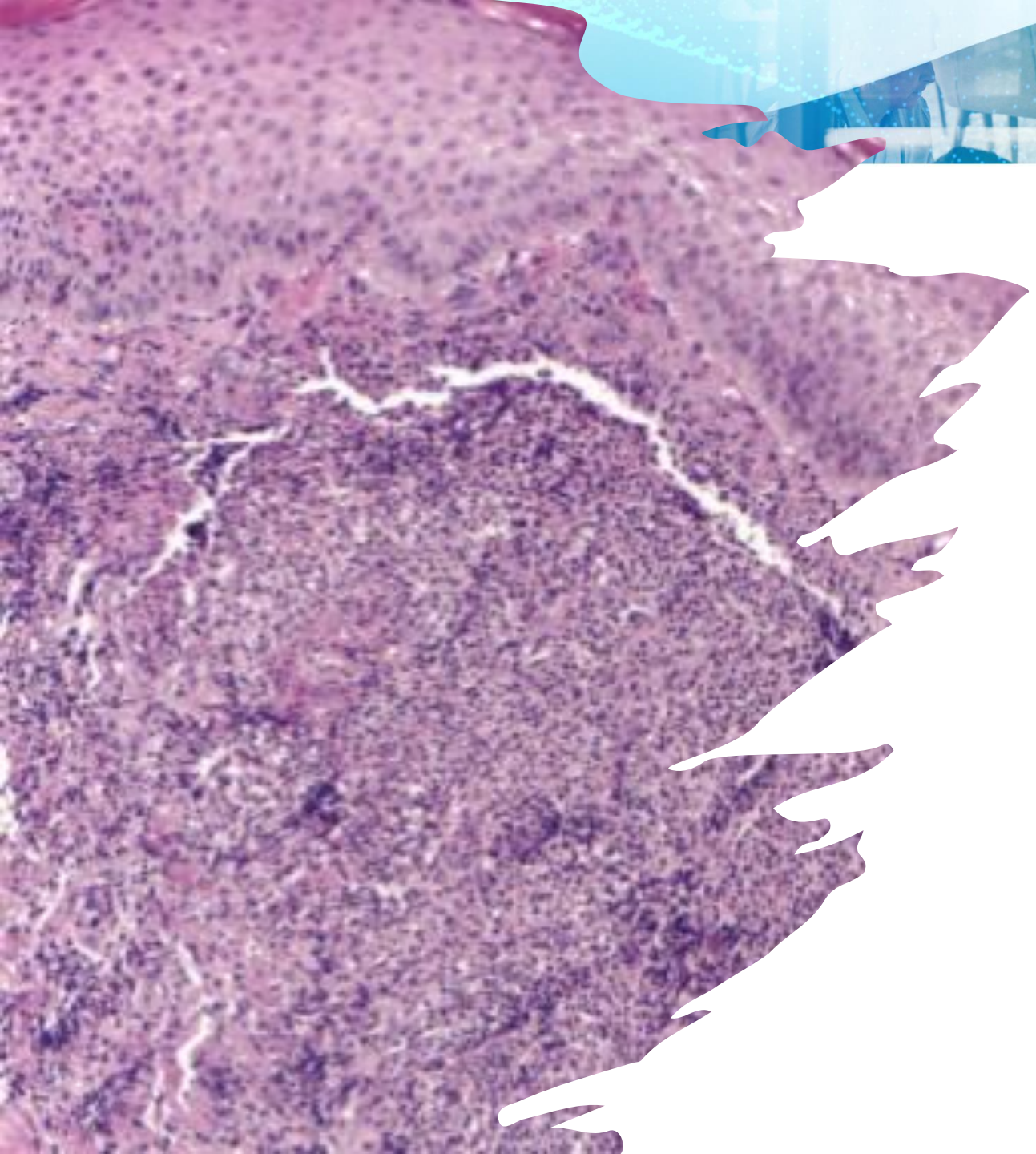
6 abril inicio Ankinra 100mg sc día

- Inicialmente bien, sin fiebre.
- Empieza a descender PDN
- En la 1ª semana un poco de afectación local pero se empieza a generalizar la afectación cutánea

20 de abril: dada la mejoría y la posible alergia suspendo anakinra

Meses después en fase estable se vacuna de covid con vacuna de RNA…

Alergia grave a PS80 y polietilenglicol, desencadenanda por el anakinra



Anatomía patológica

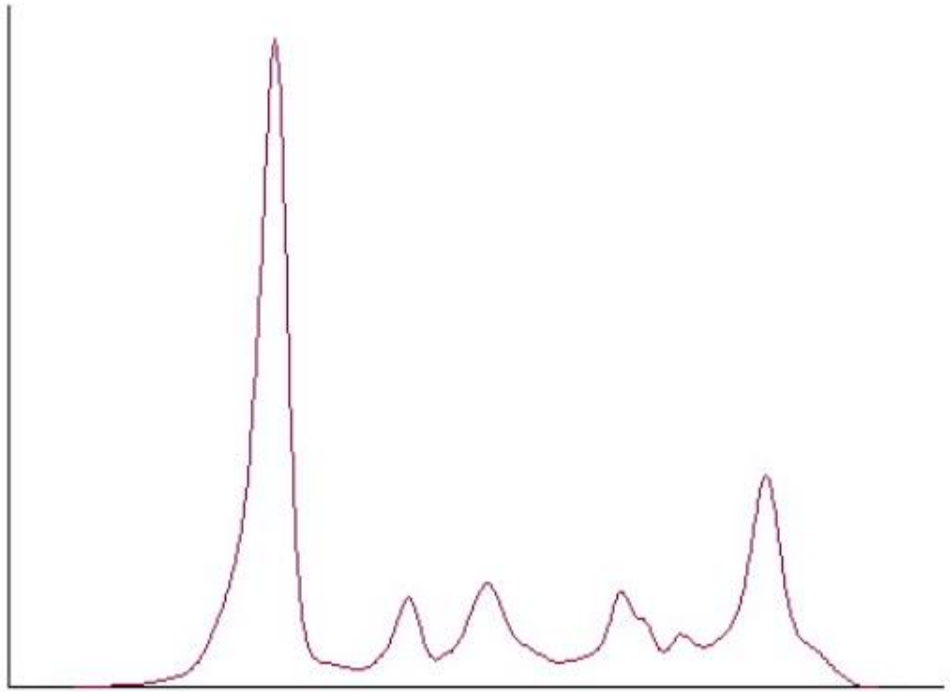
Inflamación neutrofílica moderada predominantemente perivascular y perianexial, con menor componente intersticial, en piel revestida por epidermis sin datos reseñables; leve ectasia de linfáticos , sin edema dérmico superficial apreciable. PAS sin datos significativos. Fragmento de tejido adiposo subcutáneo ("fondo") sin lesiones.

Diagnóstico: Dermatosis neutrofílica, posible manifestación del síndrome autoinflamatorio de la paciente, en el contexto de vacunación COVID

Caso 4

Paciente de 90 años con 30 años de prurito y GMSI.

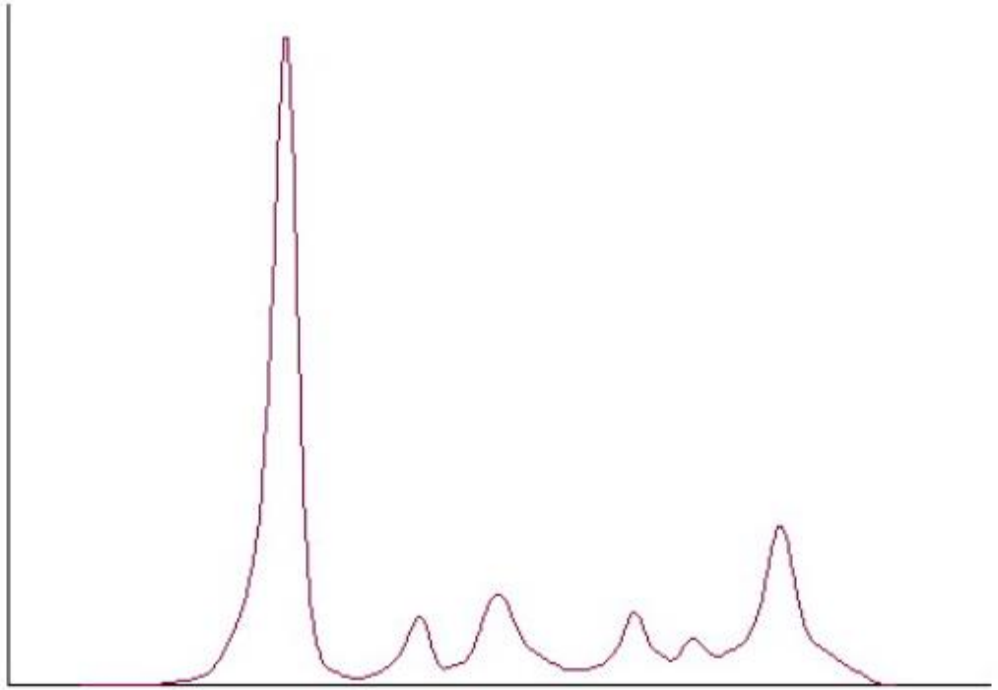
Tras diagnóstico de síndrome de Schnitzler y desarrollar diabetes con esteroides y negativa de la paciente a otros fármacos se probó anakinra con resolución de los síntomas.



Componente monoclonal, fracción.	15.10	%
Componente monoclonal, concentración.	1.01	g/dL

Comentario electroforesis.

Se observa una banda homogénea (15.1%) en la zona gamma y otra débil banda homogénea (no cuantificable) en la zona beta del proteinograma.



Componente monoclonal, fracción	13.80	%
Componente monoclonal, concentración	0.81	g/dl

Comentario electroforesis

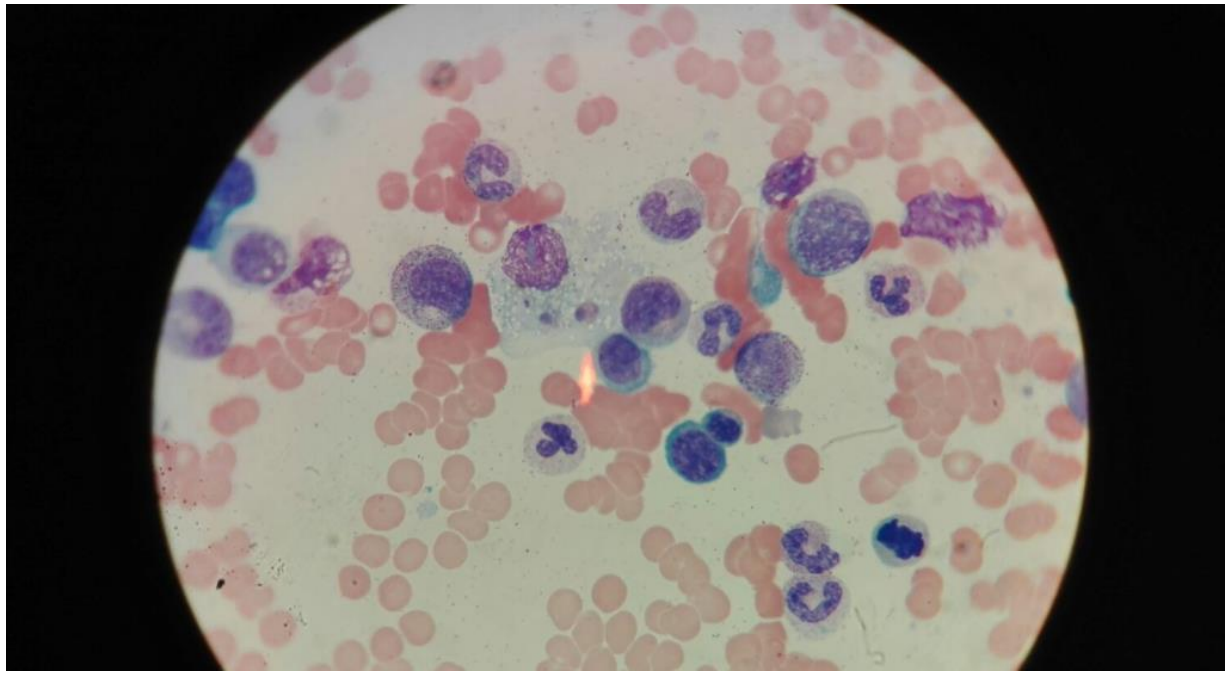
BANDA HOMOGÉNEA EN ZONA GAMMA

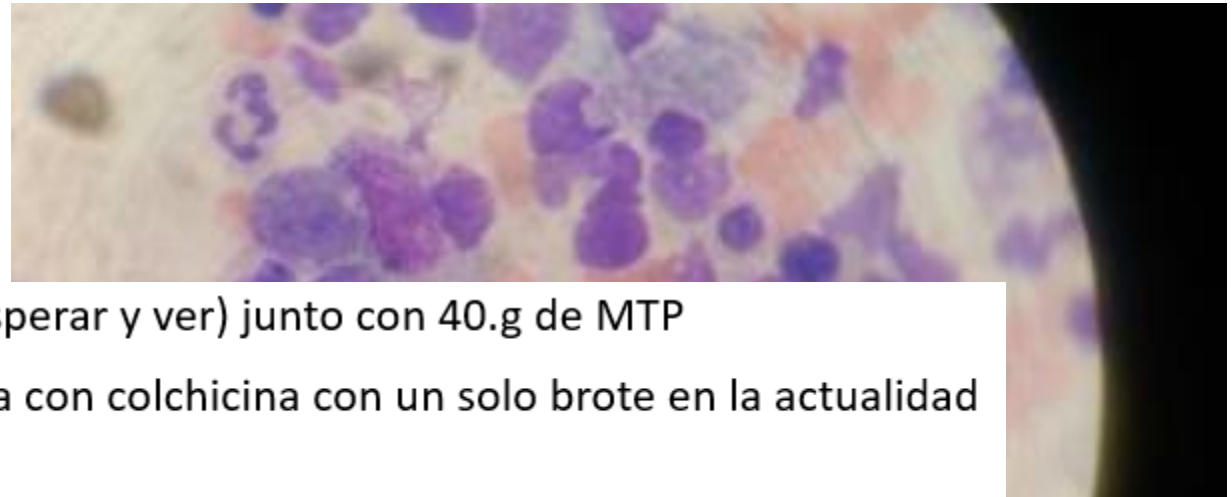
Caso 5

Mujer de 19 años

Enfermedad de Still que desarrolla síndrome de activación macrofágica a pesar de tratamiento con pulsos de esteroides (250mg x 4 días). Tras inicio de anakinra mejoría clínica y analítica en una semana.

EOSINOFILOS %		0.3 %
BASOFILOS %		0.7 %
NEUTROFILOS		11.3 10^3/uL
LINFOCITOS		0.8 10^3/uL
MONOCITOS		0.9 10^3/uL
EOSINOFILOS		0.0 10^3/uL
BASOFILOS		0.1 10^3/uL
PROTEINA C REACTIVA/Suero		15.10 mg/dL
PROCALCITONINA/Suero		1.98 ng/mL
FERRITINA/Suero		94892.4 ng/mL
HIERRO/Suero		103 ug/dL
TRANSFERRINA/Suero		131.0 mg/dL
PT/Plasma		
PT (segundos)		16.6 s
PT (%)		59.0 %
PT (INR)		1.4 INR





Anakinra: 200-100-100-100 ventana terapéutica (esperar y ver) junto con 40.g de MTP

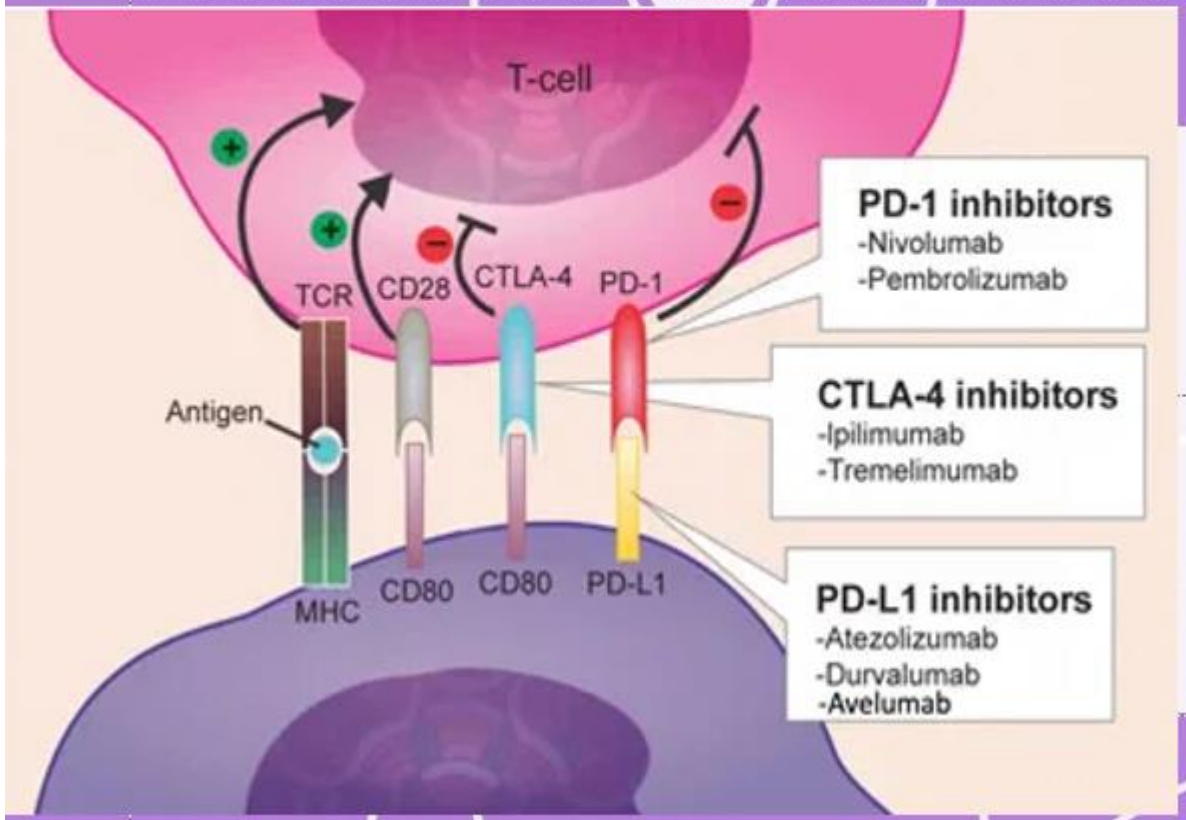
Se pudo suspender el tratamiento al mes y continua con colchicina con un solo brote en la actualidad que se ha yugulado con PDN 125mgx3d

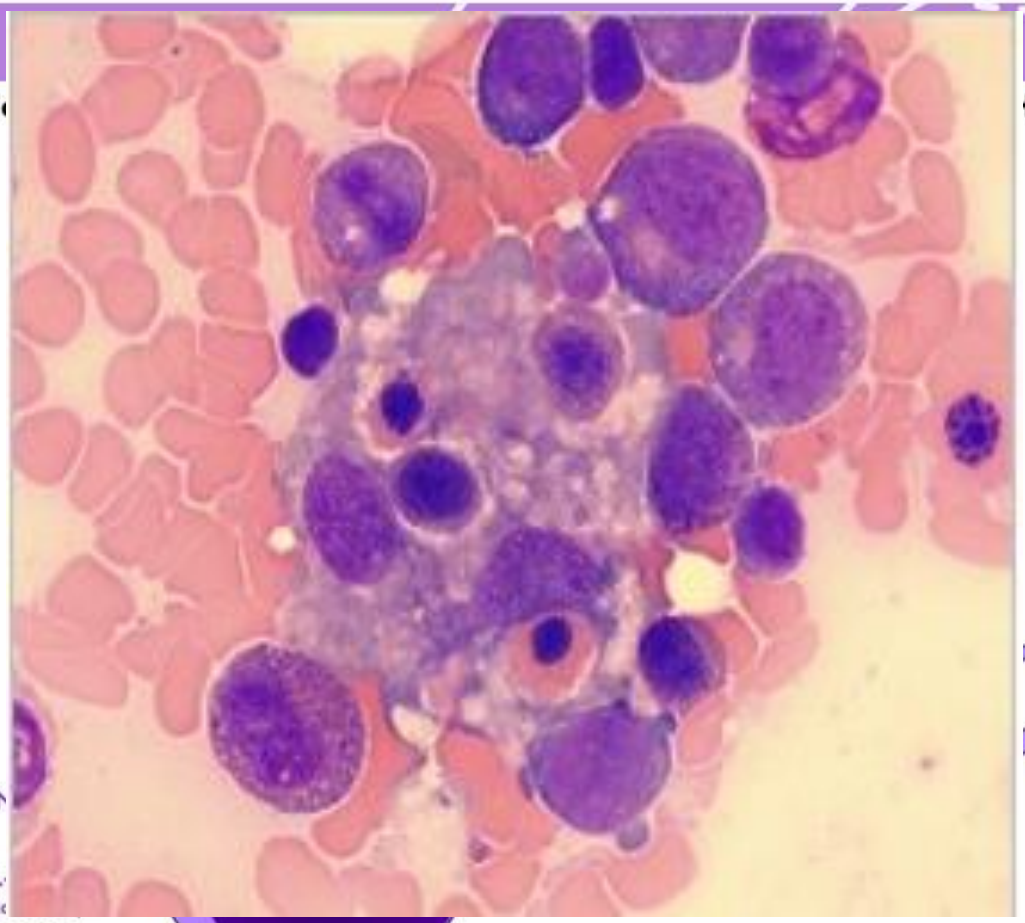
Caso 6

- Varón 65 años
- Ca. de pulmón en progresión a varias líneas de QM. Se inicia ensayo clínico con atezolizumab
- A la semana presenta astenia intensa, malestar general y fiebre 39 de manera persistente.

ESMO VIRTUAL PRECEPTORSHIP PROGRAMME

Immuno-Oncology – 22-23 November 2021





Laboratory values	Presentation	Day 3 (48h after steroids)	Day 6 after anakinra.
White blood cells K/cumm	2,58	3,08	1,92
Lymphocytes K/cumm	1,2	2,3	0.7
Hemoglobin g/dL	7.1	6.4	7.4
Retyculocyte (absolute			
Platelet K/cumm			
AST U/mL			
ALT U/mL			
Creatinine mg/dL			
Total bilirrubin mg/dL			
Indirect bilirrubin			
Triglicerides mg/dL			
CRP mg/dL	14,18	5,1	1,4
Ferritin ng/dL	7035	12867	8973
Fibrinogen mg/dL	507	244	133
D-Dimer	9042	8309	7357
s-ILR-2R (CD25) U/mL	6516		
IL-6 pg/dL	19,4		

Tras ello hubo que suspender el atezolizumab. El paciente siguió presentando mejoría de SAM, pero en pocos días se documentó progresión tumoral, se derivó a UCP y falleció a las pocas semanas.

Conclusiones personales (que para eso es una serie de casos)

- En la mayoría de casos nos funciona. Con amplio margen de seguridad. 6/6 en eficacia 5/6 en seguridad
- Especificidad en la diana terapéutica
- En muchos casos nos sirve de terapia de rescate y como alternativa “antiesteroidea”
- Unas veces como coadyuvante y después podemos retirar. Otras como tratamiento basal del paciente.
- Dosis ideal, tiempo de tto. Patología dependiente. Poca o nula evidencia,… es lo que propongo para el debate final

Esto es todo.
Muchas gracias

XIV REUNIÓN GEAS

GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021 **Madrid** HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

F. Tornero F. Lage L. Cantero
H. Jiménez Díaz
Medicina Interna- EAS