

# De arteritis de células gigantes a enfermedad de Still del adulto

María Sáez Garrido

Servicio de Farmacia HCUVA

Mayo 2020

# Presentación del caso

Varón de 67 años

Antecedentes:

- HTA
- DM2
- Dislipemia
- Sobrepeso
- BMN larga evolución
- Cardiopatía isquémica
- Aneurisma fusiforme de raíz y aorta ascendente tipo 2 de Stranford
- SAHS
- IR leve
- Esófago de Barret

# Presentación del caso

Ingresos	Diagnóstico principal
23/06/16	Síndrome febril sin foco
30/06/16	Sepsis sin foco claro. Probable translocación bacteriana vs prostatitis aguda
11/04/17	Fiebre sin focalidad aparente

# Ingreso 21/04/17

Motivo de consulta:  
Fiebre prolongada a estudio sin focalidad de posible causa autoinmune y con repercusión renal.

## Clínica:

- Claudicación mandibular clara.
- Componente de polimialgia reumática.

## Pruebas:

- Serología de bacterias atípicas negativa.
- Hemocultivo negativos.
- Prueba de tuberculosis positiva pero TAC sin lesiones.
- No nefropatía.
- Sedimento normal.
- Cultivos y Ac antimembrana basal negativos.
- Hormonas tiroideas normales.
- No cefaleas.
- Doppler de troncos supraópticos normal

Negatividad de resultados

**ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES**

# Arteritis de células gigantes (ACG)

Es la vasculitis sistémica más común y es también una enfermedad reumática sistémica clásica de los adultos mayores.

Afectación de ramas craneales de las arterias que se originan en el arco aórtico. Al ser sistémica la afectación vascular puede ser generalizada.



## SINTOMATOLOGÍA

- ❖ Dolor de cabeza
- ❖ Inicio repentino de trastornos visuales, especialmente pérdida visual monocular transitoria.
- ❖ Claudicación de la mandíbula.
- ❖ Fiebre inexplicable.
- ❖ Anemia u otros síntomas y signos constitucionales.
- ❖ Alta tasa VSG y PCR.

# Tratamiento ACG

## GLUCOCORTICOIDES

Efectividad bien establecida por décadas de experiencia clínica.

### **DOSIS INICIAL**

- Sin pérdida de visión al diagnóstico.  
1 mg/kg (máximo 60 mg/día).  
Los pacientes suelen responder en 24-48h (mejoría de síntomas: dolor de cabeza, fiebre, malestar). La VSG y la PCR mejoran también.
- Con pérdida de visión al diagnóstico.  
Bolos de metilprednisolona 500-1000mg IV durante 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (máx 60mg/día).

- Inicia tratamiento con prednisona 60mg/día el 5/05/17 con respuesta inmediata.
- Fiebre desaparece.
- PCR pasa de 29 mg/dL a 2,7 mg/dL.
- VSG pasa de 100 mm/h a 63 mm/h.

# Tratamiento ACG

## GLUCOCORTICOIDES

### REDUCCIÓN DE DOSIS

- Mantener dosis inicial (dosis altas) 2-4 semanas.
- Reducir a 50 mg/día después de 2 semanas y a 40 mg/día al final de 4 semanas (si los síntomas y signos han mejorado y la VSG y PCR han disminuido).
- Posteriormente, reducir la dosis 5 mg cada dos semanas a 20 mg/día y luego de 2,5 mg cada dos semanas a 10 mg/día si no hay brotes de actividad de la enfermedad.
- Después dosis progresivamente decrecientes durante los siguientes 6 a 12 meses.

5/09/17

- Pauta descendiente desde mayo'17.
- Al disminuir la dosis de 7,5mg a 5mg aparece fiebre y dolor óseo en hombros y zona lumbar.
- PCR 34 mg/dL.



**BROTE DE ACG**



**Aumento de dosis a 10mg**

4/10/17

Fiebre sin foco aparente

Aumento de dosis de prednisona a 20mg

Pauta descendente

4/12/17

Reaparece fiebre al descender la dosis a 5mg

No mejoría

Proceso infeccioso  
respiratorio

Reactivación de ACG

Aumento de prednisona a 10 mg  
+ levofloxacino 500 mg c/12h (7 días)

Artromialgias y dolor en  
articulaciones (mano derecha y  
pie izquierdo).  
Limitación funcional.

**Febrero 2018**

Reaparición de fiebre

Prednisona igual (10mg)  
Inicia MTX sc 10mg/semana

**10/05/2018**

Reaparición de fiebre

Suspenden MTX

**29/05/2018**

- ✓ PET descarta presencia de vasculitis asociada
- ✓ Descartada enfermedad infecciosa (cultivos, ecocardio, serologías negativas).
- ✓ Descartada enfermedad autoinmune (Inmunología y ANCA's negativos (excepto Ac antireticulina).
- ✓ Descartada enfermedad neoplásica (colonoscopia normal, TACAR normal, estudio MO normal)

Artromialgias y dolor en articulaciones (mano derecha y pie izquierdo).  
Limitación funcional.

Duda del diagnóstico de ACG

ARTERITIS DE  
CÉLULAS GIGANTES

**POLIMIALGIA  
REUMÁTICA**

# Polimialgia reumática (PMR)

- Afección reumática inflamatoria caracterizada clínicamente por dolor y rigidez matutina de los hombros, la cintura y el cuello.
- Es casi exclusivamente una enfermedad de adultos >50 años, con una prevalencia que aumenta progresivamente a medida que avanza la edad. La incidencia máxima de PMR se produce entre los 70 y 80 años.
- Puede estar asociada con ACG, los dos trastornos pueden representar diferentes manifestaciones de un proceso de enfermedad compartido.
- PMR es de 2-3 veces más común que la ACG y ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con ACG. El porcentaje de pacientes con PMR que experimentan ACG en algún momento es del 5-30%.
- PMR puede preceder, acompañar o seguir a ACG.

# PMR

## SINTOMATOLOGÍA

- Dolor y rigidez en la parte superior de los brazos, la parte posterior del cuello, la cintura pélvica y la región lumbar.
- Al principio unilaterales, pero luego se vuelven simétricas.
- El dolor bilateral en la parte superior de los brazos con limitación de la abducción activa del hombro es particularmente común.
- Los síntomas distales en 50% pacientes, más comúnmente en las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas, y ocasionalmente en las rodillas, pero no en los pies y los tobillos.
- La fiebre alta que puede acompañar a ACG es rara en pacientes que solo tienen PMR. En general, la aparición de cualquier fiebre en la sospecha de PMR debería incitar una búsqueda de ACG subyacente u otra patología, especialmente infección.

# PMR

## TRATAMIENTO

1. El tratamiento inicial son glucocorticoides.
2. Metotrexato (off-label).  
Los datos de estudios controlados aleatorizados sobre la eficacia de MTX en combinación con corticoides para reducir las dosis de éstos han sido favorables aunque los datos están limitados por el número de pacientes incluidos en el estudio y por las bajas dosis de MTX utilizadas (4,5-10mg/semana) en comparación con las dosis que se usan actualmente (20-25mg/semana).
3. Tocilizumab (off-label).  
Se han detectado niveles plasmáticos elevados de IL-6 en pacientes con PMR y ACG.



## POLIMIALGIA REUMÁTICA

29/05/18

- ✓ Reinicia MTX a dosis superiores.
- ✓ 15mg/semanales y prednisona 20mg/día con descanso lento y progresivo.

29/06/18

- ✓ Revisión en consultas externas de Reumatología.
- ✓ Sigue presentando fiebre, anemia, reactantes mantenidos.
- ✓ Se aumenta la dosis de metotrexato a 25mg/semanales y prednisona 15mg/día en pauta descendente.

# POLIMIALGIA REUMÁTICA

Muy frecuente

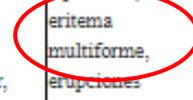
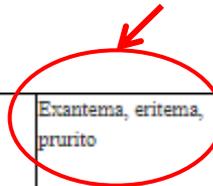
## METOTREXATO



- ❖ Reacción cutánea de eritema multiforme
- ❖ Fiebre persistente con la bajada de esteroides



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, eritema, prurito	Urticaria, fotosensibilidad, aumento de la pigmentación de la piel, pérdida del cabello, aumento de los nódulos reumáticos, herpes zóster, lesiones dolorosas de la placa psoriásica (las lesiones psoriásicas pueden empeorar debido a radiaciones UV durante el tratamiento concomitante con metotrexato [ver también la sección 4.4]). Reacciones tóxicas graves: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).	Aumento de los cambios de pigmentación de las uñas, onicólisis, acné, petequias, equimosis, eritema multiforme, erupciones cutáneas eritematosas.	Paroniquia aguda, forunculosis, telangiectasia, hidradenitis
---	----------------------------	--	---	--



Rara

# POLIMIALGIA REUMÁTICA

14/11/18

Inicio tocilizumab 640mg c/4 semanas



24-48 horas



- Lesiones eritemato-edematosas dolorosas en muslos y abdomen.
- Brote poliarticular con afectación sobretodo en codos, manos y rodillas.
- Edema en miembros inferiores.

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	

~~Tocilizumab~~

# POLIMIALGIA REUMÁTICA

4/02/19

Solicitud de Anakinra



## Evidencia de la eficacia basada en series de casos

Caso 1: varón de 80 años que se presentó en junio de 2005 con un historial de 2 meses de fiebre de origen desconocido, sudores nocturnos, pérdida de peso y dolor en el hombro y pelvis. Fue tratado con corticoides, azatioprina, metotrexato, etanercept y micofenolato de mofetilo, sin resultados eficaces. En 2008 se inició anakinra a 100mg/día. Un mes después, la fiebre y el dolor desaparecieron y los marcadores de inflamación se normalizaron. Desde entonces lleva tratamiento diario con anakinra.

Caso 2: mujer de 78 años, diagnosticada de ACG en 2009 fue tratada con corticoides sin mejoría, e inició tratamiento con anakinra a 100mg/24h en 2011. Los síntomas desaparecieron y la PCR se normalizó en tres semanas, lo que permitió reducir la dosis de anakinra a 100mg 3 veces/semana hasta junio de 2012. Tres meses después de la reducción de dosis, no se había producido ninguna recaída. En abril de 2012 se realizó una segunda exploración PET/TAC que muestra la desaparición completa de la inflamación arterial mural.

Caso 3: mujer de 80 años empezó con los síntomas de la enfermedad que fue tratada con corticoides sin eficacia. En octubre de 2011 inició tratamiento con anakinra a 100mg/día combinada con prednisona. En enero de 2012 un PET/Ctscan mostró que la enfermedad había desaparecido.

# POLIMIALGIA REUMÁTICA

19/02/19

Inicio anakinra 100mg c/24h sc



## Posible enfermedad de Still??

Es un tipo de artritis inflamatoria inusual que incluye fiebres, erupción cutánea y dolor en las articulaciones.

Algunas personas solo tienen un episodio de la enfermedad de Still del adulto. En otros casos, la afección persiste o es recurrente.

### Síntomas

- Fiebre
- Erupción cutánea
- Dolor de garganta
- Articulaciones dolorosas e inflamadas
- Dolor muscular

**Abril 2019**

Presentó fiebre con escalofríos y debilidad en las extremidades.

**Mayo 2019**

Ingresó por bacteriemia por *E. coli*. Se suspendió anakinra y se realizó una revisión estrecha del paciente.

**Julio 2019**

Ingresó por edemas en los miembros inferiores por insuficiencia venosa crónica e insuficiencia renal de origen multifactorial (hipotensión y farmacológica).

**Agosto 2019**

Acudió a urgencias por fiebre.

Diagnóstico: meningitis por *E. faecium* y bacteriemia por *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* en paciente inmunodeprimido.

Fracaso multiorgánico (hemodinámico, neurológico, respiratorio y renal).

*Exitus* el 30 de agosto de 2019.

## RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Realizar el informe para la validación de solicitud de utilización de metotrexato, tocilizumab y anakinra en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica (anakinra se solicitó para el diagnóstico de Arteritis de células gigantes asociado a Polimialgia reumática, antes de sospechar enfermedad de Still).
- Validación farmacoterapéutica del tratamiento prescrito por el médico durante los ingresos.
- Ajuste de tratamiento de soporte según función renal durante los ingresos.
- Dispensación de tocilizumab y anakinra desde la Unidad de Pacientes Externos.
- Notificación de efectos adversos al Centro de Farmacovigilancia.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search\\_result&selectedTitle=1~137&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=1~137&usage_type=default&display_rank=1)
2. Treatment of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search\\_result&selectedTitle=2~137&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20celulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=2~137&usage_type=default&display_rank=2)
3. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica?search=polimialgia&topicRef=8222&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polymyalgia-rheumatica?search=polimialgia&topicRef=8222&source=see_link)
4. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol.* abril de 1996;23(4):624-8.
5. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 5 de octubre de 2004;141(7):493-500.
6. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 27 de 2017;377(4):317-28.
7. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* octubre de 2016;68(10):2550-4.
8. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pulsatelli L, Pipitone N, Meliconi R, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2013;43(1):113-8.
9. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2016;75(8):1506-10.
10. Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-stills-disease?search=enfermedad%20de%20still&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-stills-disease?search=enfermedad%20de%20still&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)