



CX REUNIÓN CIENTÍFICA
DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL
Y EXTREMADURA

BADAJOS
8-9 MARZO 2024



Terapia biológica en Reumatología pediátrica

Cristina Zarallo Reales

Unidad de Reumatología Pediátrica.

Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Materno Infantil de Badajoz.



Uso fármacos biológicos en reumatología pediátrica

- Enfermedades reumáticas pediátricas :
 - Artritis idiopática juvenil (AIJ)**
 - Uveítis asociada a AIJ/ Uveítis no infecciosa**
 - Enfermedades autoinflamatorias/Sdrs.hereditarios de fiebre periódica.
 - Vasculitis (Behçet,GPA, PAM,PAN,...)
 - Enf. Tejido conectivo: **LES**, DMJ, Sarcoidosis, Esclerodermia,Sjögren,EMTC
 - SAM**
 - Interferonopatías.
 - Psoriasis



Objetivos del tratamiento en reumatología pediátrica

- ✓ Control de la inflamación sistémica
- ✓ Prevenir daño estructural
- ✓ Prevenir secuelas
- ✓ Prevenir toxicidad de los medicamentos
- ✓ Asegurar un crecimiento y desarrollo adecuado
- ✓ Mejorar la calidad de vida
- ✓ Participación vida social

REMISIÓN CLÍNICA

ESTRATEGIAS TREAT TO TARGET (T2T)



Fármacos más habituales en reumatología pediátrica

AINEs

CC (oral, iv, intraarticular)

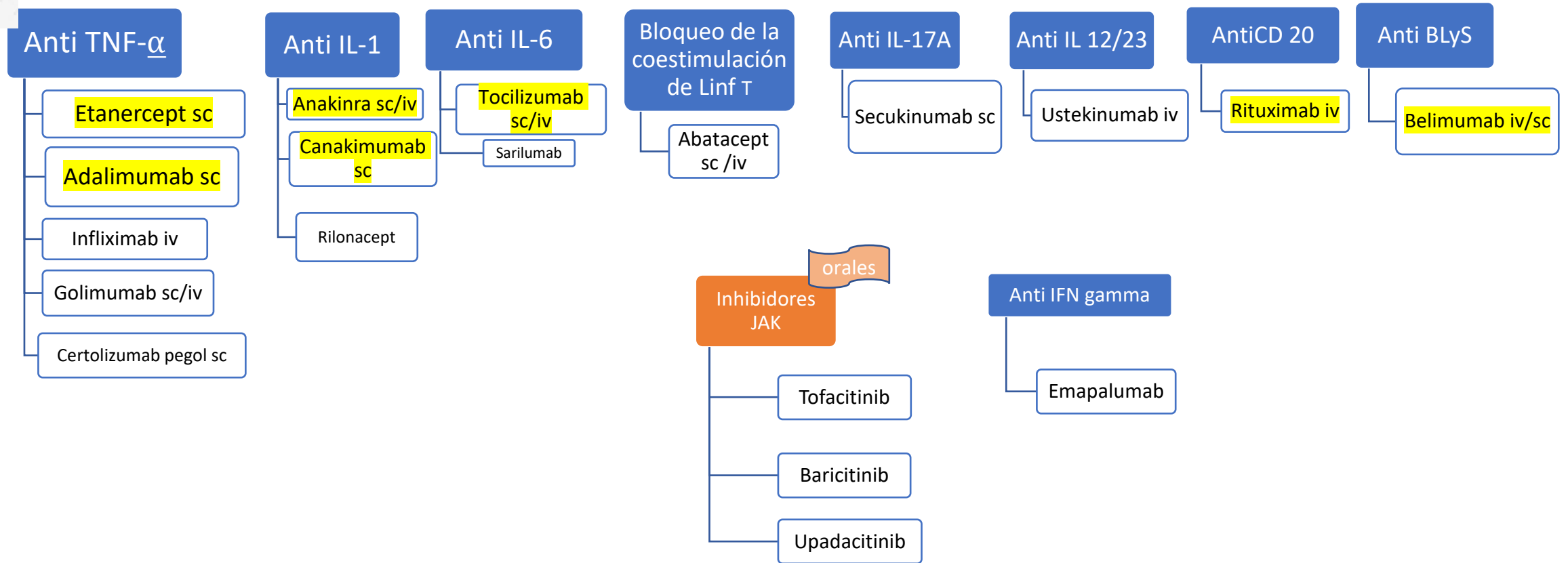
FAMEs:

- **Sintéticos convencionales:** MTX.HQ, Azat, MMF, CF, Ciclosporina A, Tacrólimus...
- **Sintéticos dirigidos:** Inhibidores de JAK, Apremilast
- Biológicos / Biosimilares

Actúan sobre diana terapéutica



FAMEs Biológicos e inhibidores de pequeñas moléculas





Efectos secundarios descritos en Terapia Biológica

- **Reacciones sitio de inyección (+FREC)**—**ANK, ADA, ETN**
- **Reacciones infusionales**—→ **IFX y RTX**
- **Hipertransaminasemia** —→ **TCZ**
- **Aumento RR Infecciones**—→ **LEVES (IVAS)**; muy infrecuente las graves, aumento RR de TB (AC monoclonal antiTNF), infección oportunistas excepcional. Rituximab : hipogammaglobulinemia persistente, VVZ, Reactiv VHB en portadores crónicos.
- **Citopenias** —→neutropenia (tcz, anak), leucopenia (RTX), trombopenia (TCZ)
- **Inmunogenicidad**—→ **Monitorización TDM**
- **Malignidad**—→ no parece que aumente la tasa de neoplasias y procesos linfoproliferativos.
- **Enfermedad desmielinizante (EM, GB,NO)**: se desconoce si existe realmente relación casual, pero se recomienda precaución ante estos antecedentes

En general, son BIEN TOLERADOS Y SEGUROS



VACUNACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

(Información para Profesionales)



- Tener **ACTUALIZADO** el calendario vacunal. Se recomienda revisarlo anualmente y actualizar el de los conviventes.
- Se recomienda actualizar el calendario de vacunación **2-4 SEMANAS ANTES** de iniciar un tratamiento inmunosupresor. **NUNCA RETRASAR EL INICIO DE UN TRATAMIENTO POR LA VACUNACIÓN**
- Es recomendable administrar las vacunas durante la **FASE ESTABLE** de la enfermedad
- **No vacunas virus vivos o atenuadas** en general **desde 4 semanas antes hasta 4 semanas después---**RITUX 6 M.
- **2ª dosis de TV y varicela** : MTX <15 mg/m², valorar riesgo/beneficio en pacientes con bgos antiTNF, Anti IL1/6.



Screening pretratamiento en niño con enf. reumáticas

- Analítica:

- Basal : hemograma, bq, serologías.
- Si tto antiCD20 (Ritux): Igs y subpoblaciones linf.
- VHB: Serologia anti Hbs en todos.Si < 10 mUI/ml, revacunar y comprobar seroconversión. Cribado serológico VHB si FR o no vacunados.
- Serología varicela : sin antecedente varicela o VHZ/ vacunación y/o inmunidad.
- **No recomendado serología TV ,VHA y VHC, difteria y tétano de rutina.**
- Parásitos:Trypanosoma cruzi /Strongyloide stercolaris si área endémica

- TBC:

- PPD + IGRA si:< 5 años, vacunados BCG, CC,estado inflamación basal, **biológicos**





ACTUACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES en niños con enf. reumatológicas y tto biológicos

FIEBRE

- Infección leve:nada
- Moderada o grave: considerar suspender hasta que mejore.
- Actividad persistente o alto RR complicaciones enf. Reumatológica: individualizado.

Cirugía

- Si se susp tto, reintroducir cuando estabilidad clínica y afebril > 24-48 h.
Puede mantenerse tto bgo en algunos casos, con adecuada prof antib preQ
Valorar suspender temporalmente si alto RR compl infecciosas periQ.



Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)


- **Artritis** persistente, al menos **6 semanas**
- **Exclusión de otras** causas: infecciosas...
- Comienzo **antes** de los **16 años**



*Enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia,
heterogénea tanto en presentación como en el curso clínico*



CLASIFICACIÓN AIJ

ILAR (2001)		NUEVA PROPUESTA PRINTO (categorías provisionales)
Artritis Idiopática Juvenil Sistémica		AIJ Sistémica
AIJ Poliarticular FR+		AIJ Poliarticular FR +
AIJ Poliarticular FR - AIJ Oligoarticular Persistente Extendida		AIJ de inicio precoz ANA + Otras
AIJ Artritis Psoriásica		
AIJ Artritis relacionada con entesitis (ArE)		Artritis relacionada con entesitis/espondilitis
A. Indiferenciada		A. Indiferenciada



AIJ.PATOGENIA

	Oligoarticular	Poliarticular FR-	Poliarticular FR+	ARE	Psoriásica	Sistémica
S.I	SI Adaptativo					S.I Innato
AC	ANA	ANA	ANA, FR, AntiCCP	ANA+-	ANA en precoz	-----
Genética HLA	A2,DRB1*08, 11, 13,15,DPB1*02	A2,DRB1*08, 15, dpb1*03	DRB1*04,01	B27, DRB1*01, DQA1*01	C*06,DRB1*01, 11,12	DRB1*04,11
Citocinas	TNF α , IL 17, IFN γ	TNF α , IL 17, IFN γ , IL33		TNF α , IL 17, IL23	IL 17,IL 23	IL1, IL6, IL18
Diana terapéutica	TNF α , T-Cell	TNF α , IL 6, T-cell		TNF α , IL 17	IL 17, IL-23 T-Cell	IL1, IL6

Zaripova et al. Pediatric Rheumatology (2021) 19:135



AIJ.CLÍNICA COMÚN

ARTRITIS CRÓNICA

TUMEFACCIÓN y/o limitación con dolor.

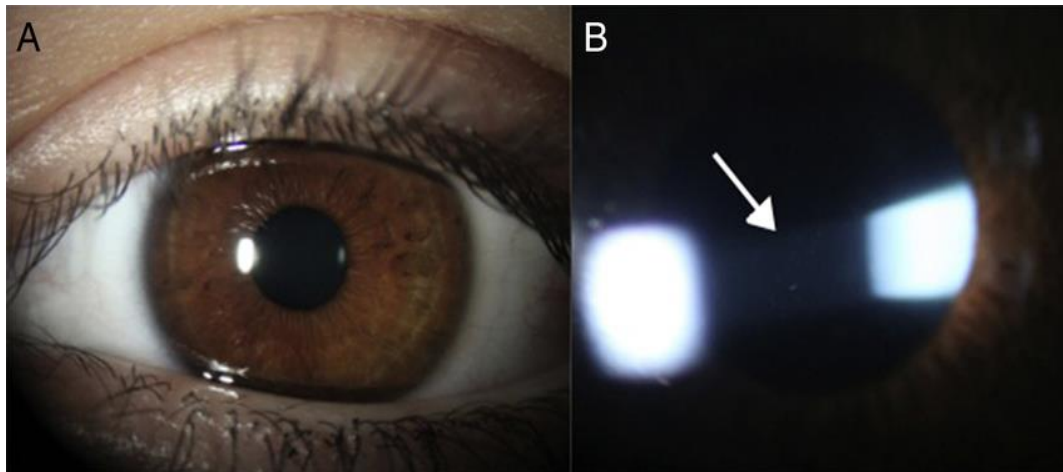
No cambios de color en piel suprayacente.

RIGIDEZ MATUTINA y tras reposo.

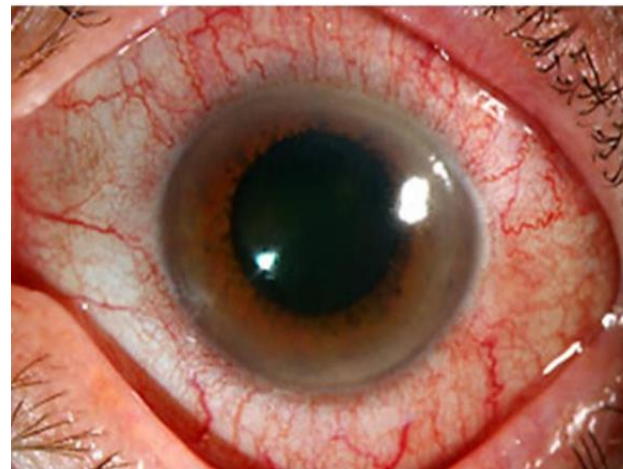




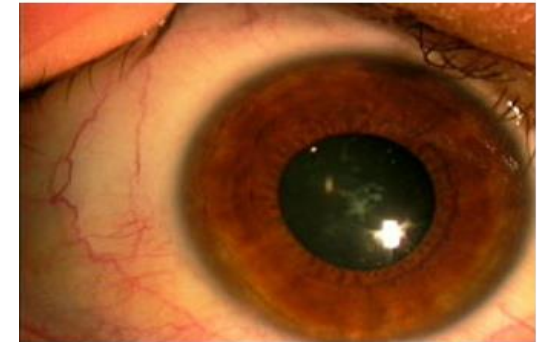
AIJ.UVEÍTIS



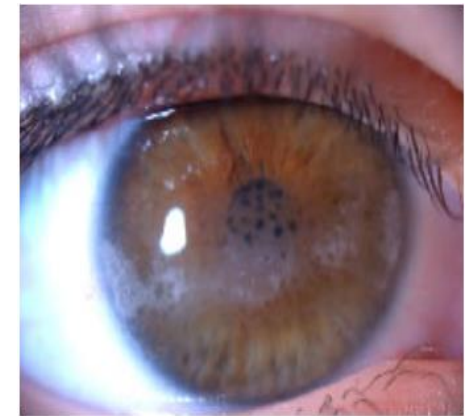
Uveítis anterior crónica



Uveítis anterior aguda



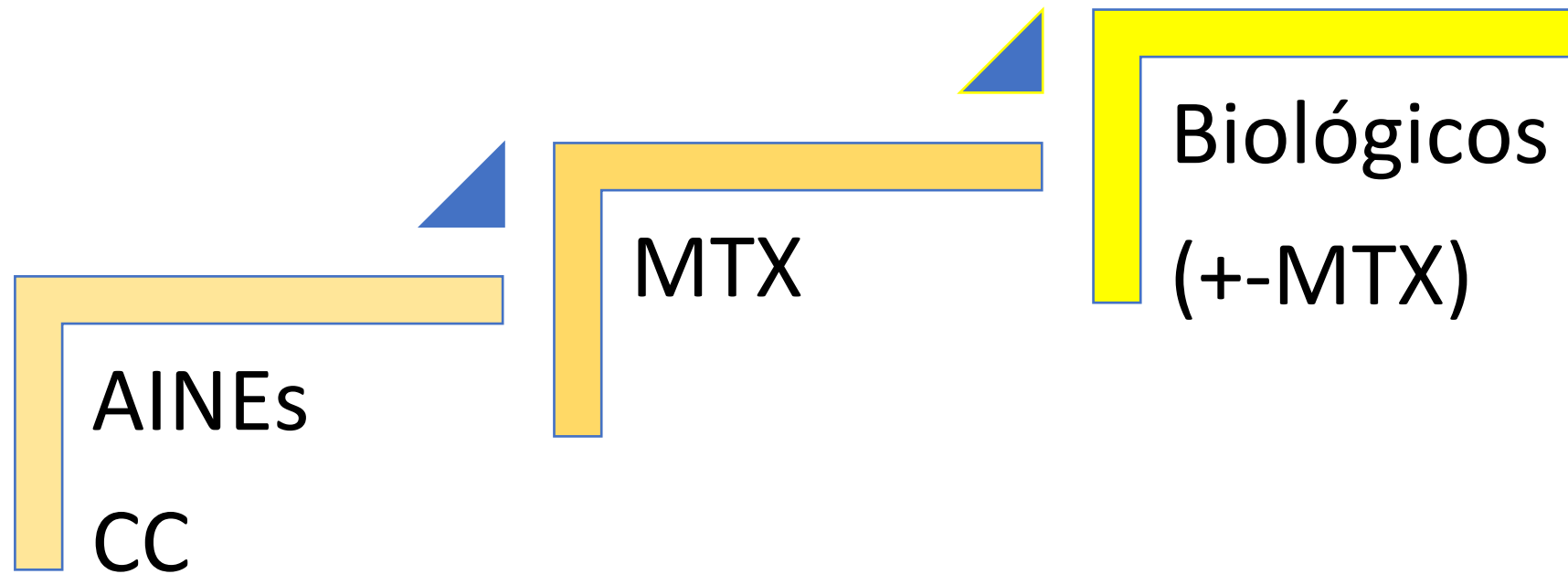
Catarata



Queratonopatía en banda



AIJ. TRATAMIENTO





Tratamientos biológicos aprobados para la AIJ por la EMA

Viewpoint

<https://doi.org/10.1038/s41584-023-01036-x>

25 years of biologic DMARDs in rheumatology

Marc Feldmann, Ravinder N. Maini, Enrique R. Soriano, Vibeke Strand & Tsutomu Takeuchi [Check for updates](#)

2023 marks 25 years since the approval of the first biologic drug in rheumatology. In this Viewpoint, five rheumatology researchers discuss how biologic therapy has transformed clinical practice, reflecting on their own experience, past and current challenges and what the future might hold for biologic drugs.

and tenderness were markedly reduced. The patients even thought that they might be cured. But despite the major short-term benefit, the disease relapsed in all the patients within 3 months¹. Nevertheless, treatment with infliximab led to dramatic improvements in all the patients assessed (which was initially eight and eventually 20 patients), with a clear reduction in inflammatory markers², and this small trial initiated a revolution in rheumatology. Reflecting

options were available. Patients with severe disease were treated with high-dose intravenous pulses of corticosteroids, and low divided doses of methotrexate. Very few randomized clinical trials provided support for evidence-based treatment recommendations. Remission or even low disease activity was rarely achieved, and patients with severe articular damage were commonly seen in the waiting rooms. The introduction of biologics to treat rheu-

Metotrexato

ETN

Adalimumab

Abatacept

Tocilizumab

Canakimumab

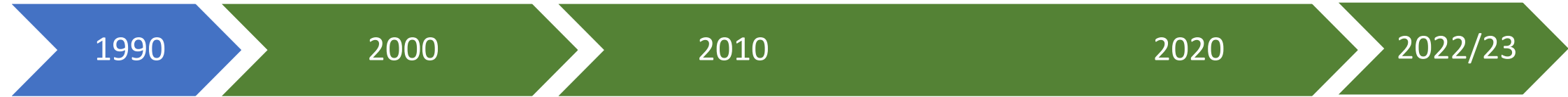
Anakinra

Golimumab

Tofacitinib

Secukinumab

Baricitinib





Tratamientos biológicos aprobados para la AIJ por la EMA

Familia	Fármaco	Aprobado EMA	Edad EMA
Inh TNF-a	Etanercept	AIJp (2001),AIJo ERA/APs (2012)	➤ >2 a ➤ > 12 años
	Adalimumab	AIJp (2008) ArE (2014) Uveítis (2017)	➤ >2 a ➤ >6 a ➤ >2 a
	Golimumab	AIJ p (2016)	➤ > 40 Kg
Inh IL6	Tocilizumab	AIJ p (2013) AIJs (2011)	> 2 a > 2 años (> 1 año si sc)
Inh CD80/86	Abatacept	AIJp (2009)	> 6 a
Inh IL17	Secukinumab	ArE, APs (2022)	> 6 años
Inh Il-1	Anakinra	AIJ s (2018)	> 8 m
	Canakimumab	AIJ s (2013)	> 2 a

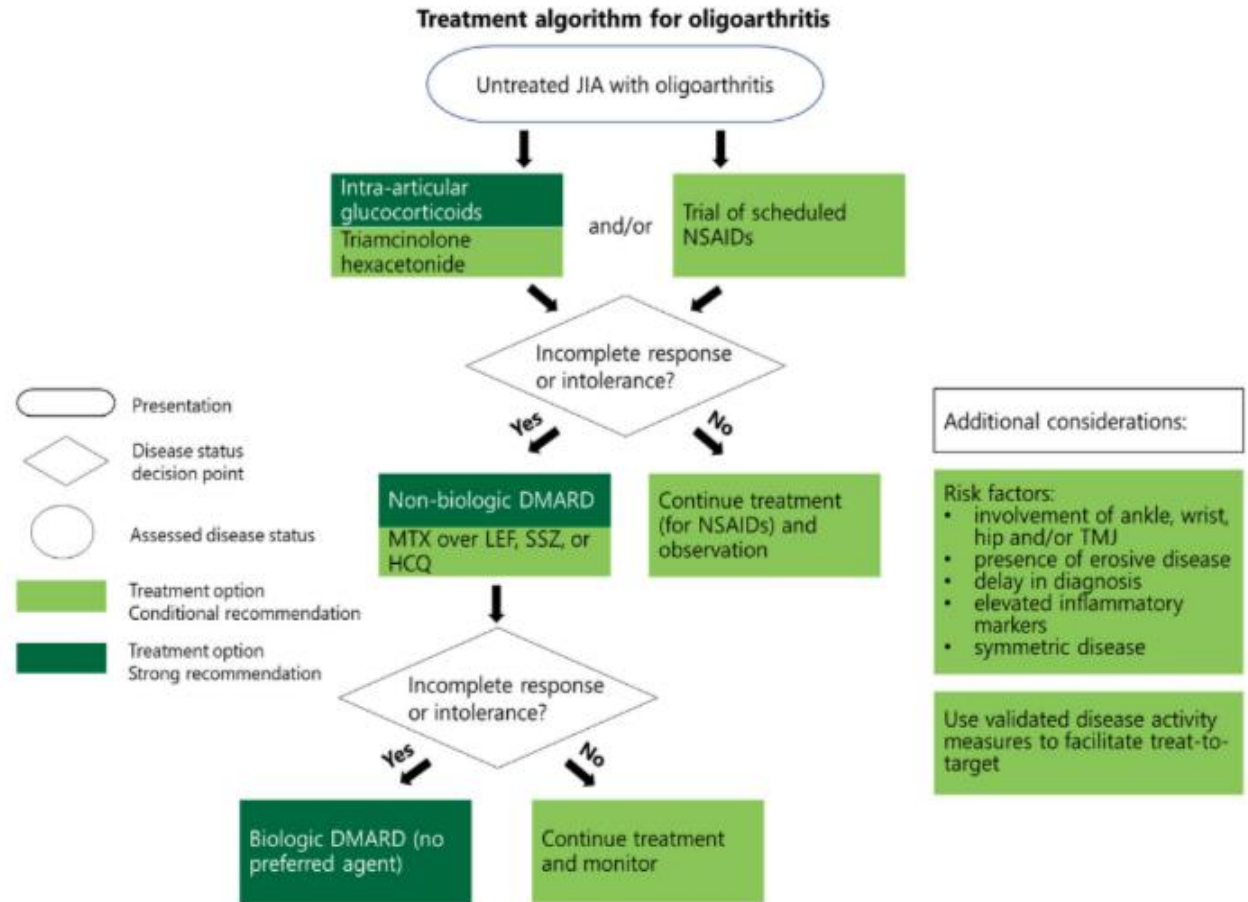


AIJ OLIGOARTICULAR



• Recomendaciones ACR 2021

1. Infiltración GC y/o Aines
2. MTX
3. **Biológico**



DMARD = disease-modifying antirheumatic drug, HCQ = hydroxychloroquine, JIA = juvenile idiopathic arthritis, LEF = leflunomide, MTX = methotrexate, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSZ = sulfasalazine, TMJ = temporomandibular joint



AIJ POLIARTICULAR

• ACR 2023

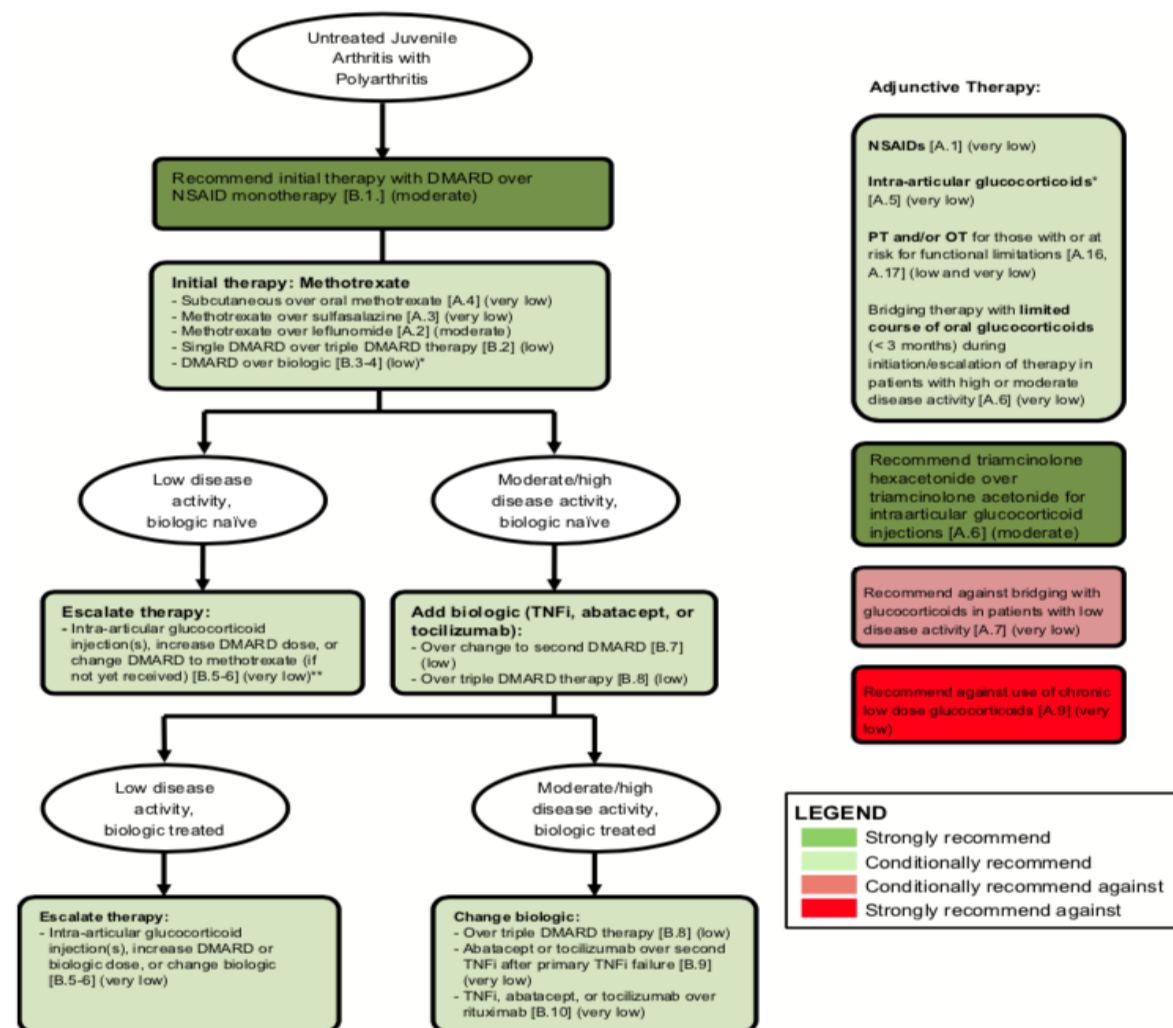
- AINEs tto sintomático
- GC intraarticular u oral < 3m
- Inicio MTX sc. Tiempo 3 m.

Si no respuesta 6-8 semanas, escalar.

- **Escalar tto aunque haya baja actividad**
- Si cJADAS > 2.5 (moderado-severo), añadir biológico.

• ** Considerar Inicio biológico si:

- Factores de riesgo
- Alta actividad
- Riesgo elevado de desarrollar secuelas
- Fallo 1º antiTNF cambiar a no antiTNF (salvo fallo 2º)
- Decisiones compartidas con familia



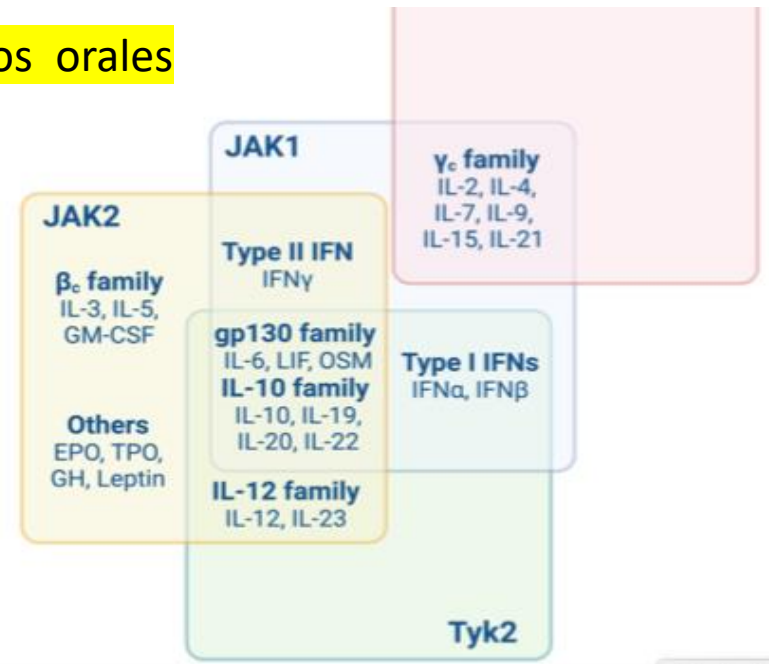
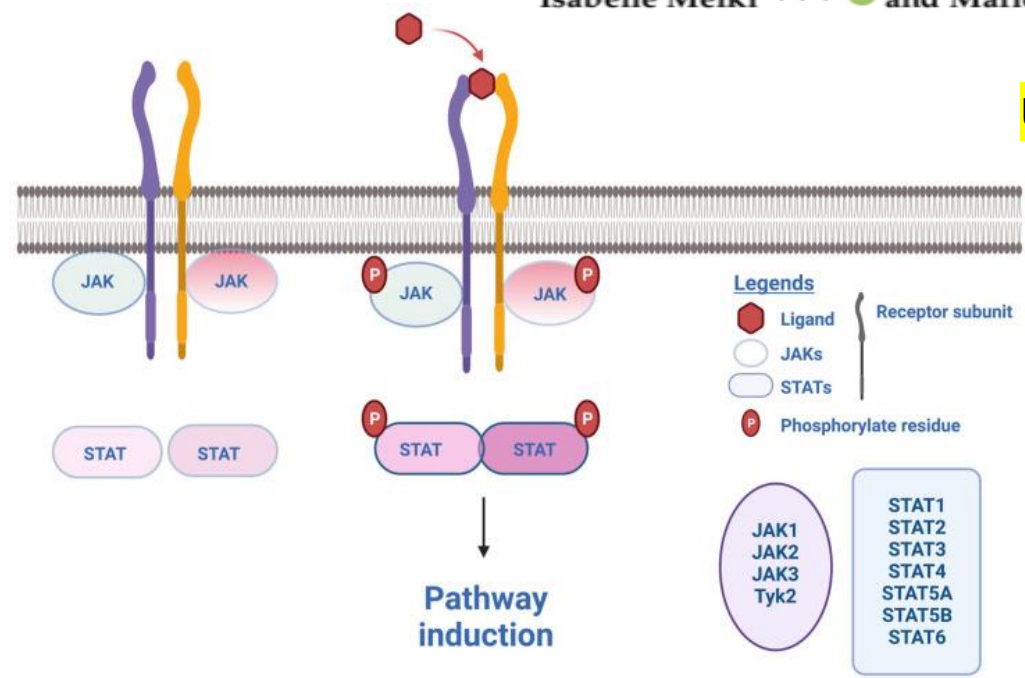


Review

JAK Inhibition in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Better Understanding of a Promising Therapy for Refractory Cases

Isabelle Melki ^{1,2,3,*} and Marie-Louise Frémond ^{3,4,*}

Únicos fármacos dirigidos orales



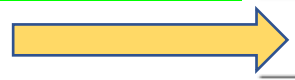
Inhibidores de JAK

JAK INHIBITORS aprobados (1 julio 2023)

Table 1. Currently approved marketed JAK inhibitors (1 July 2023).

Name	Specificity	Elimination	FDA Approved Indications	EMA Approved Indications
Baricitinib	JAK1, JAK2	Urine excretion	RA, hospitalised adults with COVID-19	RA
Fedratinib	JAK2, FLT3	Metabolism by cytochrome P450 complex	Intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) MF	Myeloproliferative disorders, primary MF
Filgotinib	JAK1	Urine excretion	None	RA
Peficitinib	pan-JAK	Metabolism independent of cytochrome P450 complex	None	None
Ruxolitinib	JAK1, JAK2	Metabolism by cytochrome P450 complex	Topical treatment of AD and vitiligo	Topical treatment of vitiligo
Tofacitinib	JAK1, JAK3 (JAK2)	Metabolism by cytochrome P450 complex	RA, SPA, PsoA, moderate to severe UC, pJIA	RA
Upadacitinib	JAK1	Metabolism by cytochrome P450 complex	RA, SPA, PsoA, moderate to severe UC and CD, AD	RA

20 JULIO 2023



20 agosto 2021



Abbreviations: AD: atopic dermatitis; CD: Crohn's disease; COVID-19: coronavirus disease 2019; JAK: Janus kinase; pJIA: with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis; FLT3: Fms-like tyrosine kinase 3; MF: myelofibrosis; PsoA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; SPA: spondyloarthritis; UC: ulcerative colitis.



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ILAR

Artritis acompañada o precedida por fiebre (2 semanas, documentada 3 días) + 1 o más:

- Exantema eritematoso evanescente
- Linfadenopatía generalizada
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- Serositis

NUEVA PROPUESTA PRINTO

FOD diaria durante ≥ 3 días consecutivos y recurrente ≥ 2 semanas acompañado de:

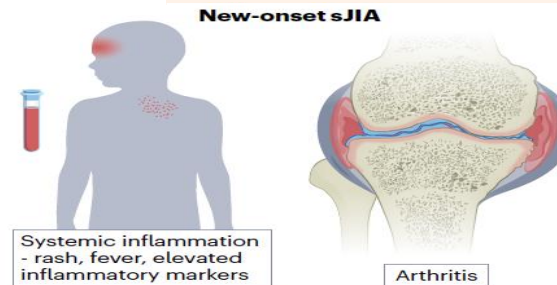
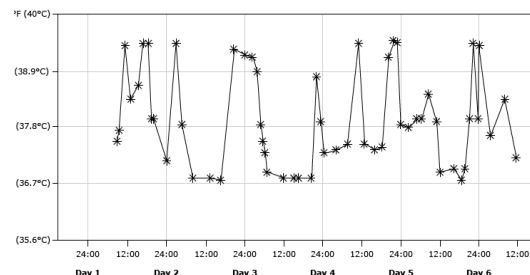
- 2 criterios mayores ó
- 1 criterio mayor y 2 criterios menores

Criterios **mayores**:

- (1) erupción eritematosa evanescente (no fija)
- (2) artritis.

Criterios **menores**:

- (1) Adenopatías y/o hepatoesplenomegalia
- (2) Serositis
- (3) Artralgia ≥ 2 s (en ausencia de artritis)
- (4) Leucocitosis ($\geq 15.000/\text{mm}^3$) con neutrofilia.



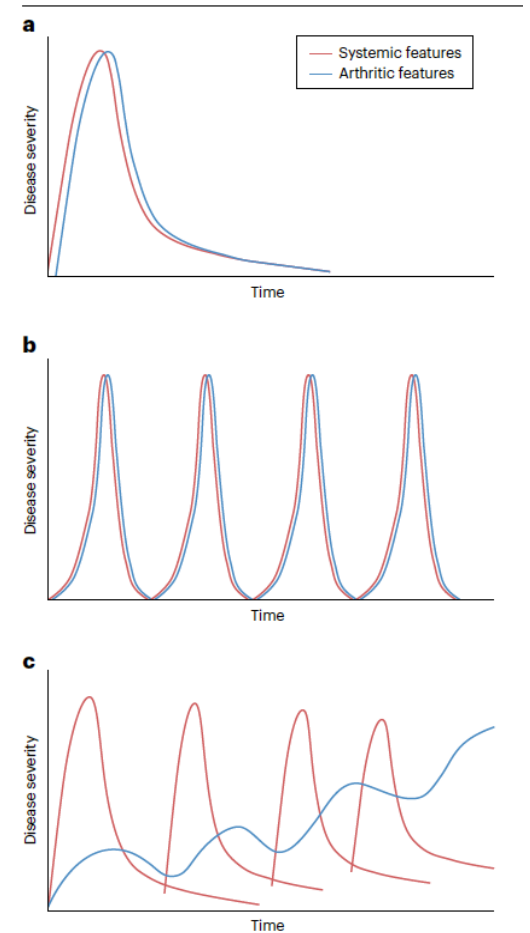


AIJ Sistémica

- **Otras:** serositis, adenopatías, hepato-esplenomegalia. Anemia, leucocitosis + neutrofilia, trombocitosis, ↑ RFA, ferritina, transaminasa y dímero D.
ANA-

CURSO:

- **Monofásica** (30-40%).
- **Policíclica** (10-30%).
- **Persistente** (50%).



ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA



AIJ Sistémica

- Diagnóstico diferencial con **fiebre de origen desconocido**
- Riesgo de **Síndrome Hemofagocítico** (Síndrome de Activación del Macrófago – SAM)

Criterios diagnósticos de SAM en AIJ sistémica

Las alteraciones analíticas no pueden justificarse de otra manera por la situación clínica del paciente

Ferritina >684 ng/mL + ≥ 2 de los siguientes:

- Plaquetas $\leq 181 \times 10^9/L$
- AST >48 UI/L
- Triglicéridos >156 mg/dL
- Fibrinógeno ≤ 360 mg/dL

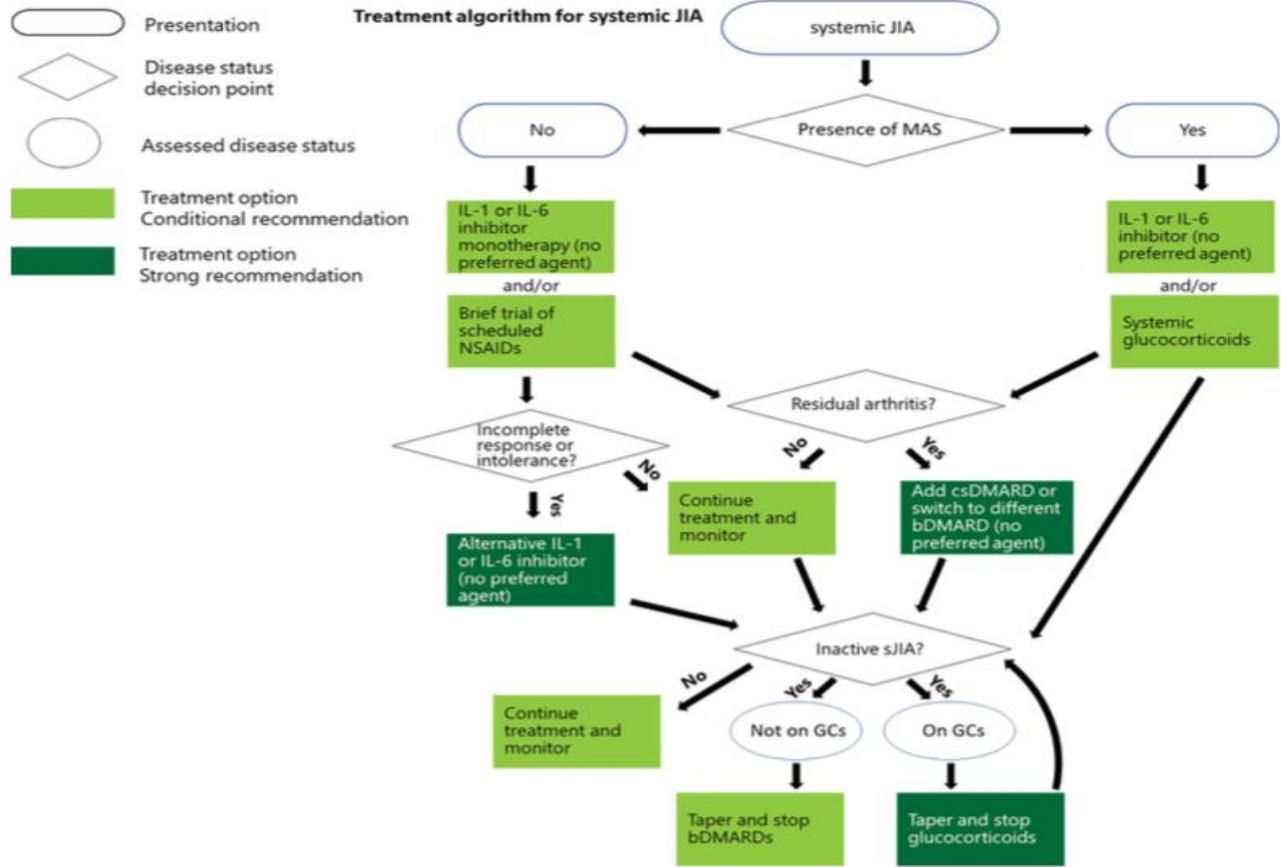
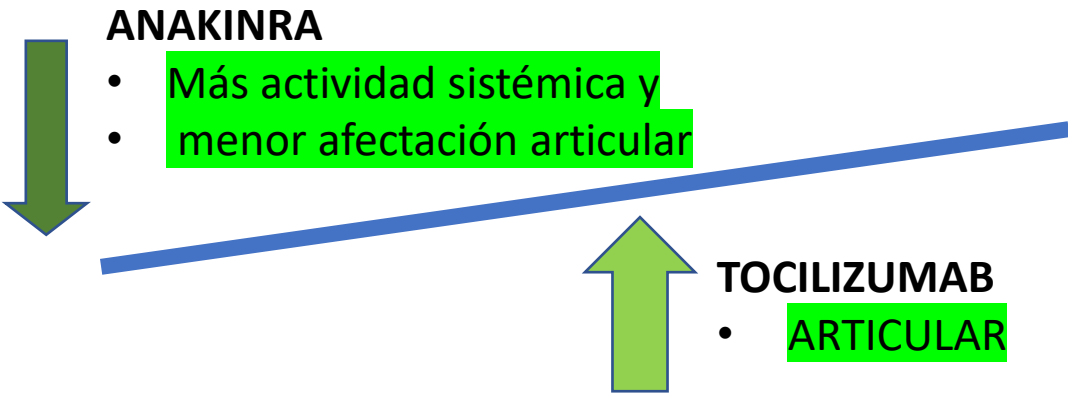


AIJ Sistémica



2021 ACR RECOMENDACIONES:

- No utilizar CC orales como tto inicio en monoterapia (condicional y bajo nivel de evidencia)
- **Inicio Anti Il-1 o anti Il-6** (condicional y baja nivel de evidencia)
- No iniciar con FAMEs en monoterapia (fuerte y bajo nivel de evidencia)



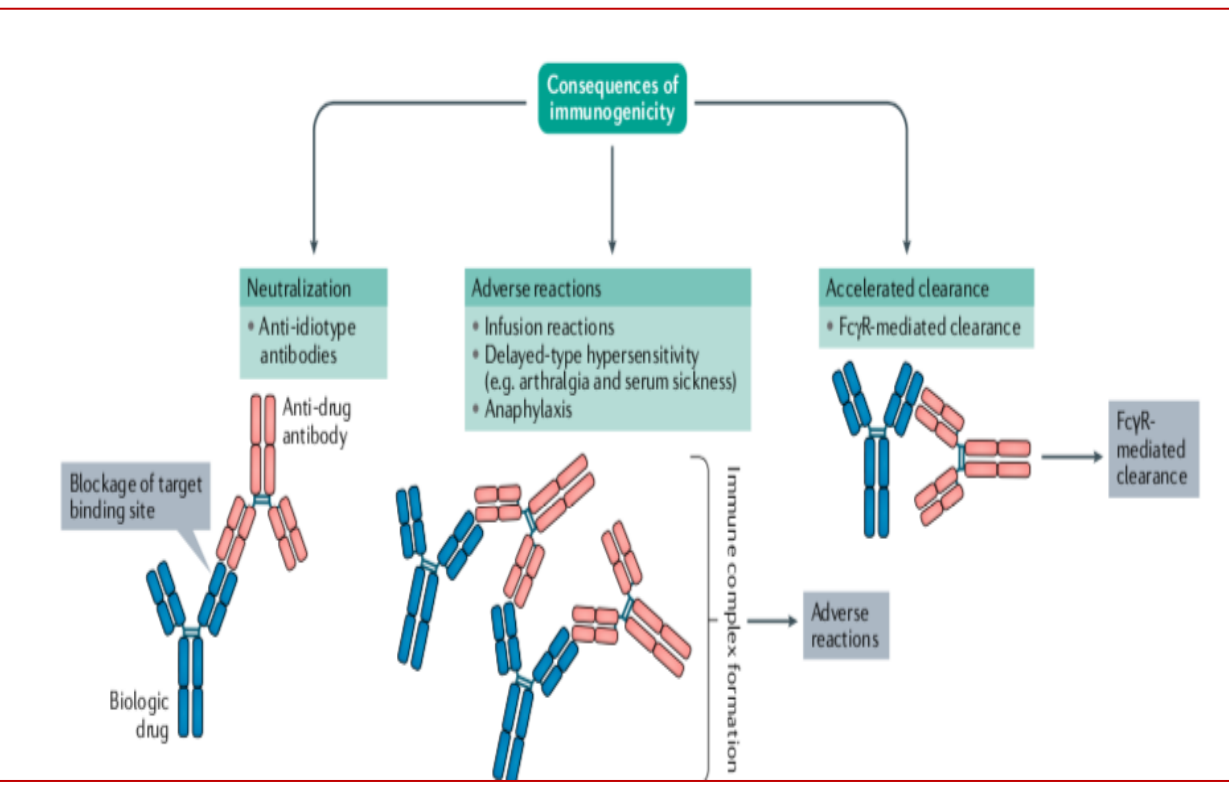
bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, GCs = glucocorticoids, IL = interleukin, JIA = juvenile idiopathic arthritis, MAS = macrophage activation syndrome, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs

Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Apr;74(4):521-537
 Kearsley-Fleet et al .Rheumatology 2019;58:94102
 Lainka et al. Pediatric Rheumatology (2021) 19:38
 Bielak et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2018 Apr 5;16(1):22.



Inmunogenicidad fármacos biológicos

Consecuencias de inmunogenicidad



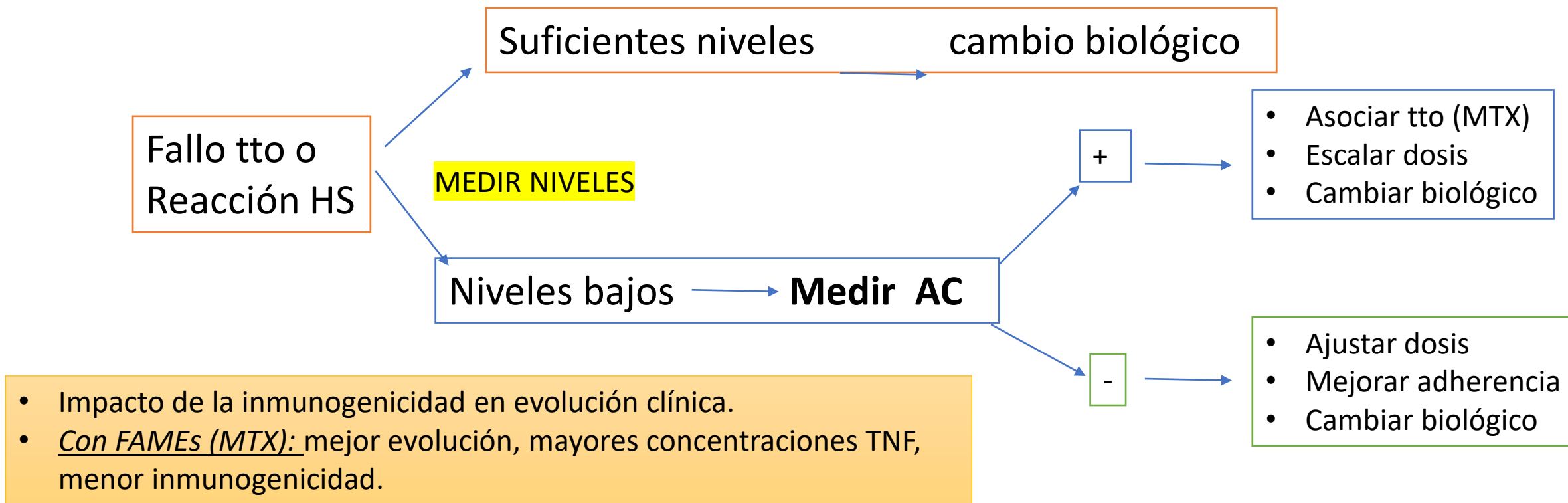
Frecuencia de Ac anti fármaco en enfermedades reumáticas

Biologic agent or biosimilar	RA	PsA	JIA	AS	Psoriasis	Range	Refs
Abatacept	2–20% (7)	ND	2–11% (2)	ND	ND	2–20% (9)	4
Adalimumab	0–51% (33)	0–54% (8)	6–33% (6)	8–39% (9)	0–51% (12)	0–54% (84)	4
Adalimumab biosimilar (5) ^a	31.8–43.2% (4)	ND	ND	ND	36.8–55.2% (2)	31.8–55.2% (6)	6
Certolizumab pegol	2.8–37% (7)	ND	ND	ND	21% (1)	3–37% (14)	4
Etanercept	0–13% (25)	0% (3)	0–6% (2)	0 (4)	2–5% (5)	0–13% (37)	4
Etanercept biosimilars (2) ^a	0.3% (1)	ND	ND	ND	0% (1)	0–0.3% (2)	6
Golimumab	2–10% (11)	6% (1)	ND	0–6.4% (2)	ND	0–19% (22)	4
Infliximab ^b	8–62% (48)	15–33% (3)	26–42% (2)	8.1–69% (10)	0–41% (12)	0–83% (114)	4
Infliximab biosimilars (3) ^{a,b}	48.2–53.0% (3)	ND	ND	25.0% (1)	ND	22.9–53.0% (6)	6
Ixekizumab	ND	5.2–10.3% (2) with methotrexate; 8.6–12.0% (2) as monotherapy	ND	ND	ND	5.2–12.0% (2)	111
Rituximab ^b	0–21% (8)	ND	ND	ND	ND	0–21% (8)	4
Rituximab biosimilars (3) ^{a,b}	10.0–17.6% (5)	ND	ND	ND	ND	10.0–17.6% (5)	6
Secukinumab	ND	0–0.35% (6)	ND	0–0.69% (6)	0–1% (8)	0–1% (14)	4,108
Tocilizumab	0–16% (14)	ND	1–8% (3)	ND	ND	0–16% (17)	4
Ustekinumab	ND	8–11% (3)	ND	ND	4–8.6% (10)	1–11% (15)	4

Vibeke Strand et al .Nat Rev Rheumatol. 2021 Feb;17(2):81-97



Inmunogenicidad.Fallo de tratamiento



Manders SH, et al. J Rheumatol. 2016. PMID: 27481900

Pascual-Salcedo D, et al. Rheumatology (Oxford). 2011. PMID: 21427177

Vibeke Strand et al. Nat Rev Rheumatol. 2021 Feb;17(2):81-97

Nassar-Sheikh Rashid A et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Apr 29;19(1):59. doi: 10.1186/s12969-021-00545-x



Desescalada terapéutica AIJ



- DMARDs : coste económico, de seguridad y personal.
- No existen guías.
- Según experiencia de cada centro. Medicina personalizada.
- Monitorización farmacológica en biológicos.
- Estudios existentes coinciden:
 - **Menor tiempo hasta iniciar biológico**
 - **Mayor tiempo en remisión (≥ 1 año)**
 - **Suspender MTX antes que el biológico**
- En general, **las recaídas son frecuentes** → Necesidad de **establecer guías**



¿Cómo?
¿Primero MTX o bgco?
¿Riesgo de recaídas?



Uveítis no infecciosas pediátricas

- Frecuentemente ASINTOMÁTICAS
- Alta tasa de recurrencias
- Mal pronóstico si no se tratan de forma agresiva
- Uso adecuado de corticoides e inmunosupresores
- **Entidades específicas infanto-juveniles (AIJ, pars planitis)**

CAMBIAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD CON TTO ADECUADO PRECOZ

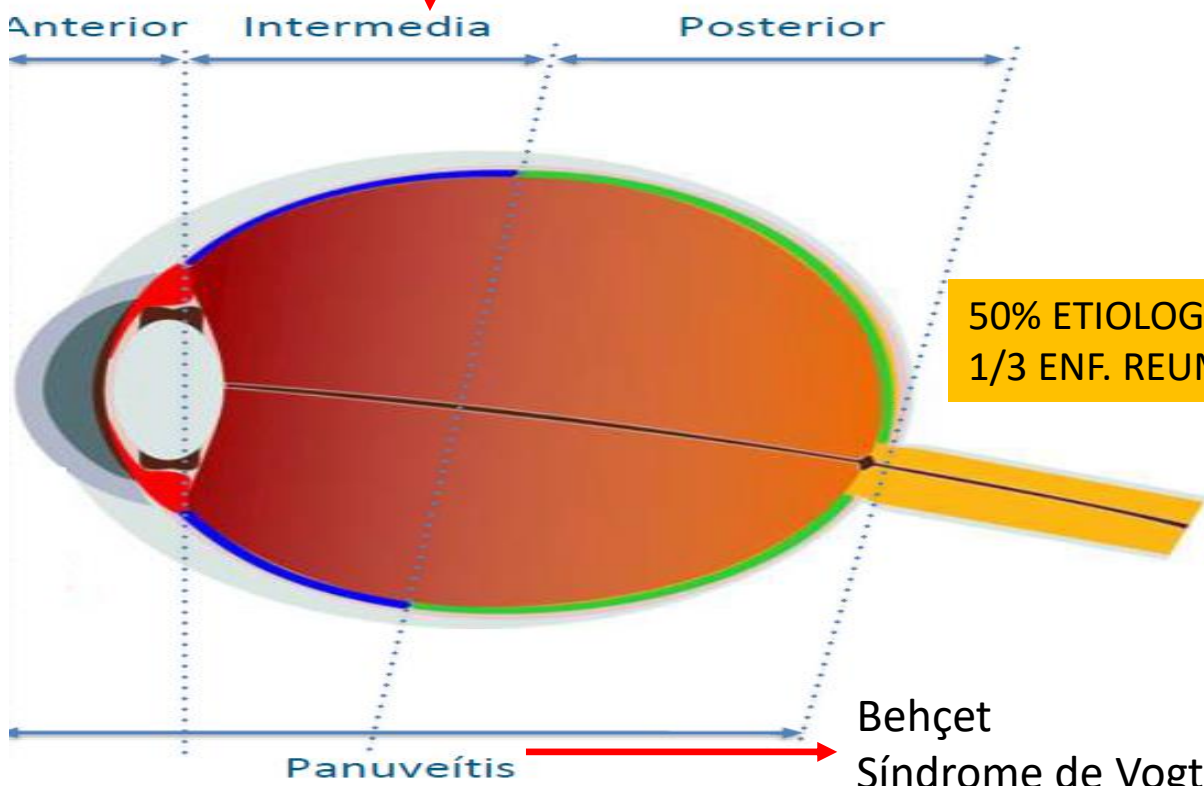


Uveítis no infecciosas pediátricas

AIJ
TINU
Herpes

Pars planitis idiopática
Esclerosis múltiple

Infecciosa: TXP,CMV,
TBC,sífilis



CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

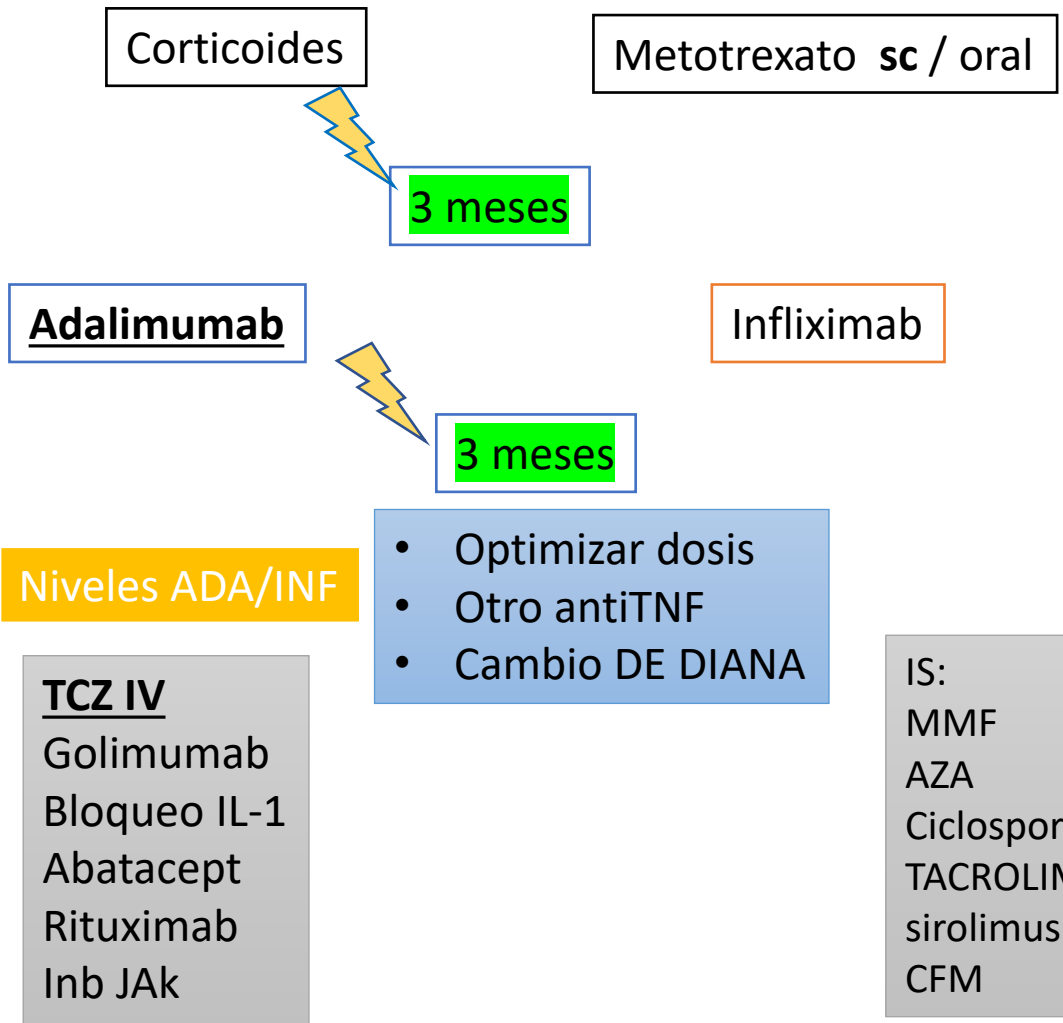
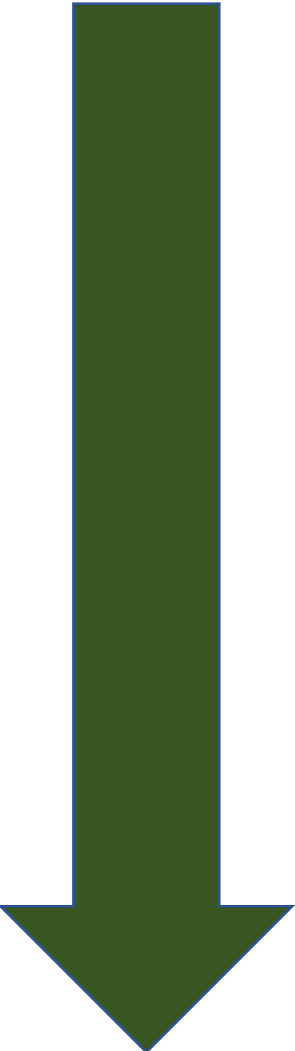
Tipo	Inflamación primaria	Incluye
ANTERIOR	Cámara anterior	Iritis Iridociclitis Ciclitis anterior
INTERMEDIA	Vítreo	Pars planitis Ciclitis posterior Hialitis
POSTERIOR	Retina o coroides	Coroiditis focal, multifocal o difusa Coriorretinitis Retinocoroiditis Retinitis Neurorretinitis
PANUVEÍTIS	Cámara anterior, vítreo y retina o coroides	

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

- UVEÍTIS INFECCIOSA
- UVEITIS NO INFECCIOSA puramente OFTALMOLÓGICA
- UVEÍTIS asociada a ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA
- SÍNDROMES DE ENMASCARAMIENTO



Uveítis no infecciosas pediátricas



Published in final edited form as:
Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 April ; 71(4): 482-491. doi:10.1002/acr.23610.

Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis- associated and idiopathic chronic anterior uveitis

Arthritis Care & Research
 Vol. 71, No. 4, June 2019, pp 703-716
 DOI 10.1002/acr.23871
 © 2019, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
 OF RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

SPECIAL ARTICLE

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis

Sheila T. Angeles-Han,¹ Sarah Ringold,² Timothy Beukelman,³ Daniel Lovell,¹ Carlos A. Cuello,⁴ Mara L. Becker,⁵
 Robert A. Colbert,⁶ Brian M. Feldman,⁷ Gary N. Holland,⁸ Polly J. Ferguson,⁹ Harry Gewanter,¹⁰ Jaime Guzman,¹¹
 Jennifer Horonjoff,¹² Peter A. Nigrovic,¹³ Michael J. Ombrello,⁵ Murray H. Passo,¹⁴ Matthew L. Stoll,³
 C. Eglia Rabinovich,¹⁵ H. Nida Sen,¹⁶ Rayfel Schneider,⁷ Olha Halyabar,¹⁷ Kimberly Hays,¹⁴ Amit Akash Shah,¹⁸
 Nancy Sullivan,¹⁹ Ann Marie Szymanski,⁶ Marat Turgunbaev,¹⁸ Amy Turner,¹⁸ and James Reston¹⁹

Rheumatol Int
 DOI 10.1007/s00296-015-3231-3

Rheumatology
 INTERNATIONAL

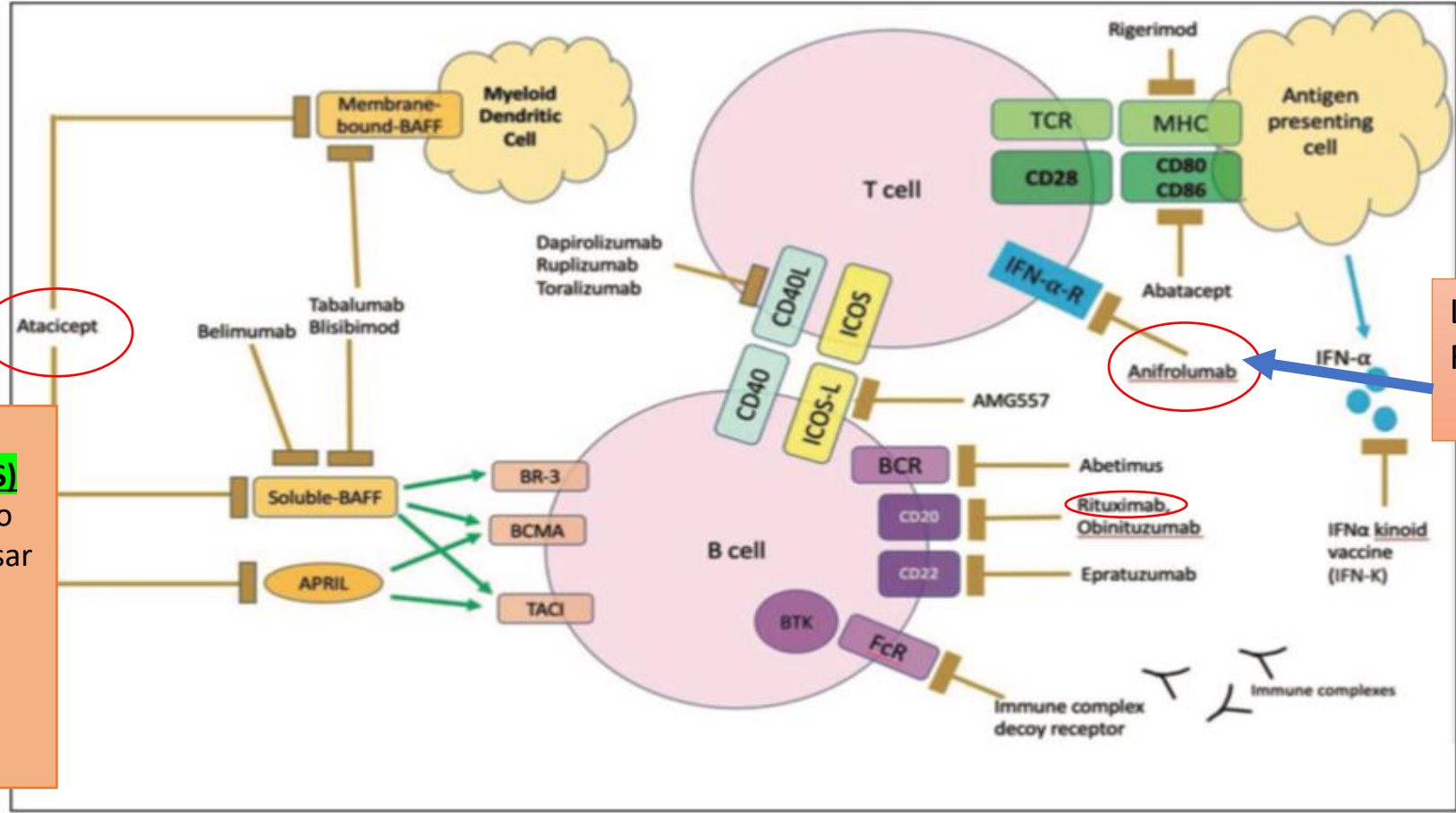
REVIEW ARTICLE - RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus

Rosa Bou · Alfredo Adán · Fátima Borrás · Beatriz Bravo · Inmaculada Calvo · Jaime De Inocencio ·
 Jesús Díaz · Julia Escudero · Alex Fonollosa · Carmen García de Vicuña · Victoria Hernández ·
 Rosa Merino · Jesús Peralta · María-Jesús Rúa · Pilar Tejada · Jordi Antón



Tratamiento biológico Lupus Eritematoso Sistémico (LES)



LES adultos
 FDA y EMA 2021

PIMER FÁRMACO BIOLÓGICO APROBADO EN LESP (>5 AÑOS)
 Enf. Mal controlada , alto grado de actividad enfermedad a pesar del tratamiento estándar.
 Con IS.
 • FDA 2019 (2011 adultos, 2020 LN adultos)
 • **EMA 2021**



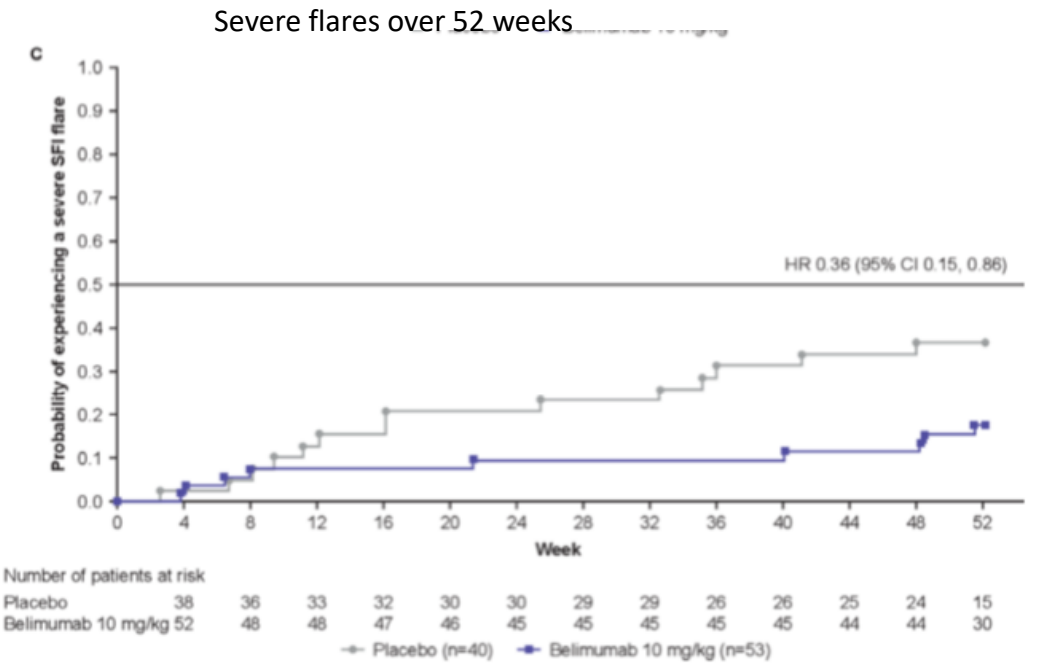
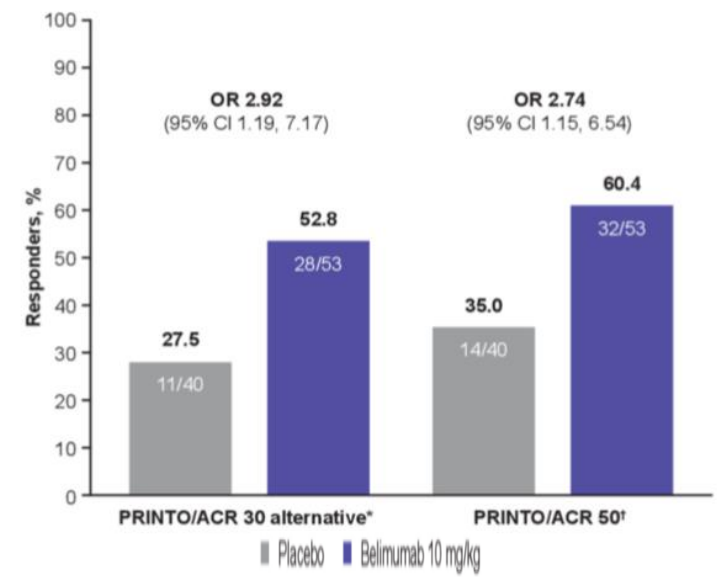
La terapia biológica en el Lupus eritematoso sistémico-BELIMUMAB

CLINICAL SCIENCE

Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial

Hermine I Brunner ¹, Carlos Abud-Mendoza ², Diego O Viola, ³ Inmaculada Calvo Penades, ⁴ Deborah Levy, ⁵ Jordi Anton, ⁶ Julia E Calderon, ⁷ Vyacheslav G Chasnyk, ⁸ Manuel A Ferrandiz, ⁹ Vladimir Keltsev, ¹⁰ Maria E Paz Gastanaga, ¹¹ Michael Shishov, ¹² Alina Lucica Boteanu, ¹³ Michael Henrickson, ¹ Damon Bass, ¹⁴ Kenneth Clark, ¹⁵ Anne Hammer, ¹⁴ Beulah N Ji, ¹⁵ Antonio Nino, ¹⁴ David A Roth, ¹⁴ Herbert Struemper, ¹⁶ Mei-Lun Wang, ¹⁴ Alberto Martini, ¹⁷ Daniel Lovell ¹, Nicolino Ruperto ¹⁸ in collaboration with the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)


93 pacientes con LESp
5-17 años de edad
Belimumab 10mg/kg/día 0,14,28 , post cada 28 d
SLEDAI>6
No nefropatía activa





La terapia biológica en el Lupus eritematoso sistémico- RITUXIMAB

Anti CD20

A pesar de no alcanzar el objetivo en los ensayos clínicos (LUNAR, EXPLORER)  buenos resultados en la práctica clínica para el LESp resistente y NL.

Serie de casos y registros en LESp asociado a enfermedad hematológica (trombopenia autoinmune y AH autoinmune) con excelentes resultados.

Recomendado en guías ACR y EULAR para tto refractario LESP y LN

TTO 2ª LINEA EN CASOS REFRACTARIOS



Tratamiento biológico LES

	Mild	Moderate	Severe	Lupus nephritis
Definition	Constitutional symptoms Mild arthritis Rash $\leq 9\%$ BSA Platelets $50-100 \times 10^3 \text{ mm}^3$ SLEDAI ≤ 6 BILAG C or ≤ 1 BILAG B manifestation	RA-like arthritis Rash 9–18% BSA Cutaneous vasculitis $\leq 18\%$ BSA Platelets $20-50 \times 10^3 \text{ mm}^3$ Serositis SLEDAI 7–12 ≥ 2 BILAG B manifestations	Major organ threatening disease (cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis) Platelets $< 20 \times 10^3 \text{ mm}^3$ TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome SLEDAI > 12 ≥ 1 BILAG A manifestation	Class III, IV, V
First-line treatment	HCQ GC Skin: topical GC, CNI	HCQ GC MTX AZA MMF CNI	HCQ GC MMF CYC	HCQ GC MMF CYC
Refractory disease treatment	MTX AZA	BEL Anifrolumab	Anifrolumab RTX	BEL CNI/VSC

^aTable based on recommendations in Reference 25 and drug label indications.

Abbreviations: AZA, azathioprine; BEL, belimumab; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; BSA, body surface area; CNI, calcineurin inhibitors; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RTX, rituximab; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; VSC, voclosporin.



Síndrome de activación macrofágica (SAM)

- Complicación grave y potencialmente fatal de las enf. Reumáticas (por hiperinflamación incontrolada).
- Fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia, alt. hepática, coagulopatía...
- AIJs(10%), LES, E.K...





Síndrome de activación macrofágica

Criterios HLH-04 para el dx de LHH

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (afecten a 2 o 3 líneas en sangre periférica): <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina <9 g/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina <10 g/dl)• Plaquetas <100 000/l• Neutrófilos <1000/l
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia: <ul style="list-style-type: none">• Triglicéridos en ayuno >265 mg/dl• Fibrinógeno <1,5 g/l
Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
No evidencia de malignidad
Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
Ferritina >500 µg/l
CD 25 soluble >2400 U/ml

Es necesario cumplir 5 criterios para realizar el diagnóstico de LHH.

Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJS

Un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJS presenta un SAM si cumple los siguientes criterios:

Ferritina > 684 ng/ml

+

Dos de los siguientes:

- Plaquetas \leq 181 000/ml
- AST >48 U/l
- Triglicéridos >156 mg/dl
- Fibrinógeno \leq 360 mg/dl

Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrofágica. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:89-100.



Síndrome de activación macrofágica.Tto

Recommended Therapies for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

HLH Type	Severity	Therapy
Primary and familial HLH	All	Per Ehl et al (58) based on HLH-94 therapy (17, 68)
Secondary HLH	Mild	Consider addition of corticosteroid therapy (58)
	Moderate	Dexamethasone 10mg/m ² daily divided every 12 hr (17, 58, 68) or equivalent methylprednisolone dosing (2mg/kg/d) (58); consider addition of anakinra 2–10 mg/kg/d, divided in two to four daily doses (subcutaneous or IV) (22, 56, 62, 64, 65)
	Severe, progressive, or refractory	Addition of etoposide with dose reduction as follows (35, 66, 67) 100 mg/m ² once weekly in older teens 75 mg/m ² once weekly in adults 50 mg/m ² once weekly in the elderly Renal dose reduction is recommended, per Ehl et al (58); dose reduction for hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia alone, other evidence of liver dysfunction, and/or cytopenias is not recommended (58)
Macrophage activation syndrome-HLH	Mild	Steroids (such as methylprednisolone 30 mg/kg/d with max 1 g/d, for 3–5 d) with or without IVIG (69)
	Moderate	Consider addition of anakinra (dosing as above) and/or cautiously dosed cyclosporine (2 mg/kg/d in two divided doses aiming for serum levels of 100–150 ng/mL) and/or consideration of tocilizumab (35, 62, 70)
	Severe, progressive, or refractory	Consider addition of etoposide or cyclophosphamide (63, 69)
Malignancy-associated HLH	HLH-triggered organ damage (e.g., cytopenias, cholestatic icterus, pulmonary infiltrates, encephalopathy, or renal failure)	Two-step approach (11, 67) Etoposide (75–100 mg/m ²), corticosteroids, and IVIG Once stabilized, start cancer-directed therapy
Additional Therapies		
Therapies	Agent	Indication
Adjunctive therapies	MIG (18, 35, 56)	General anti-inflammatory and antiviral effects
	Plasmapheresis (71)	Anti-inflammatory effects; use with caution if giving a monoclonal antibody
	Cytokine adsorption columns (72)	Anti-inflammatory effects
Salvage therapies and agents under investigation	Alemtuzumab (73) Tocilizumab (74) Emapalumab (75) Ruxolitinib (76–79)	These agents have some evidence for specific use in HLH. Please see Supplementary Material (http://links.lww.com/CCM/G882) for list of current clinical trials

HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis, IVIG = IV immunoglobulin.

Hines MR, et al. Crit Care Med. 2022;50 (5). (860-872)

Table 2. Therapeutic approaches¹.

Clinical Situations	Classical Approach	Recent Approaches
Recent-onset SJIA with auto-inflammatory syndrome	±NSAIDs first High-dose steroids	Anti-IL-1 treatment ² or anti-IL-6 treatment ±lower-dose steroids
Long-lasting systemic inflammation with limited joint involvement	Anti-IL-1 treatment Anti-IL-6 treatment ±NSAID or low-dose steroids	JAK-inhibitor In refractory cases, discuss: - thalidomide - allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Severe MAS flare in a SJIA patient	High-dose steroids ±cyclosporin ±etoposide	High-dose steroids associated with: - high-dose anakinra (±IV) - or anti-IFNγ (emapalumab) ± anakinra or another SJIA treatment ³ - or a JAK-inhibitor
Remitting-relapsing MAS	Steroids ± cyclosporine	JAK-inhibitor ⁴ , steroids. In refractory cases, discuss: - anti-IFNγ (emapalumab) - allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Diffuse polyarthritits	Anti-TFN treatment Anti-IL-1 treatment Anti-IL-6 treatment ±methotrexate ± low-dose steroids	Anti-IL-6 treatment (more evidence-based medicine than for other biologics or JAK-inhibitors) In refractory cases, discuss allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

SJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; IL, interleukin; JAK, janus kinase; MAS, macrophage activation syndrome; IFN, interferon. ¹ case by case discussion with an expert center recommended. ² more evidence-based medicine for anti-IL-1 treatment and in particular anakinra in this situation. ³ anti-IFNγ treatment may help controlling MAS but not the underlying systemic disease that may need other therapy in association. ⁴ may be active both on MAS and on the underlying systemic disease.

Quarter P.J. Clin. Med. 2022, 11, 1357



Conclusiones

- La terapia biológica ha revolucionado las opciones de tratamiento y el pronóstico de las enfermedades reumatológicas pediátricas.
- En las enfermedades reumáticas pediátricas, fundamentalmente AIJ, muchos de los fármacos biológicos ya han demostrado eficacia y buen perfil de seguridad.
- Son fármacos caros. Es fundamental conocer el correcto manejo de estos fármacos, así como sus indicaciones.
- La inmunogenicidad hay que tenerla en cuenta en el manejo de estos pacientes.
- En general, todos los fármacos biológicos están asociados a un aumento del riesgo de infección.
- A pesar de estos avances, muchos pacientes no logran la remisión sin tratamiento.