STILLOVA CHOROBA DOSPĚLÝCH

P. Horák

III. Interní klinika FN a LF UP Olomouc

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

Lékařská fakulta

Univerzita Palackého v Olomouci

3IK NRE III. interní klinika nefrologická, revmatologická, endokrinologická FN Olomouc

Stillova choroba dospělých – AOSD (Adult Onset Still´s Disease)

- Manifestace jako AOSD, u dětí ≤ 16 let jako SJIA
- Zřejmě kontinuum jedné choroby s rozdílným věkem manifestace
- Manifestuje se zpravidla v mladém dospělém věku
- Řazena mei „orhan diseases“
- Nedědičná, sporadická forma systémového onemocnění

Gaicomelli R. Journal of Autoimmunity 93 (2018) 24–36
Bywaters EG. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121–133.
Nirmala N. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:50.
Kudela H BMC Rheumatol 2019;3:4.

Stillova choroba dospělých – AOSD (Adult Onset Still´s Disease)

- Excesivní exprese prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, IL-8, IL-18
- Incidence 0.16–0.4/100 000, prevalence 1-34 cases/milion
- Pohlaví rovnoměrně postižena
- Bimodální incidence věku 16–25 a 36–46 let
- Pomyslná křižovatky autoinflamatorních a autoimunitních chorobami

Gaicomelli R. Journal of Autoimmunity 93 (2018) 24–36
Bywaters EG. Ann Rheum Dis 1971; 30: 121–133.
Nirmala N. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:50.
Kudela H BMC Rheumatol 2019;3:4.

Autoimunitní vs autoinflamatorní

Autoimunitní proces

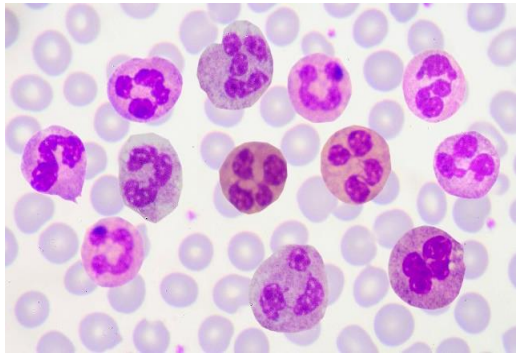
- Mechanismy adaptivní imunity, DB, T a B lymfocyty
- Přítomností autoprotilátek
  - role v patogenezi
  - diagnostický či prognostický biomarker
- **Příklady: RA, SLE, Sklerodermie, Hashimotova struma, DM I. typu**

Autoinflamatorní proces

- Mechanizmy vrozené imunity, dysfunkce makrofágů a neutrofilů
- Patogenetické funkce inflamozomu,
- Intenzivní systémový zánět, vysoká periodická horečka,
- Dobrá terapeutická odpověď na blokádu IL-1
- **Příklady: Dědičné periodické horečky-Familiární středomořská horečka, Dna, Crohnova choroba**

McGonagle D et al. Semin Immunopathol 2007; 29: 303–313.

Klinická manifestace choroby



HOREČKA

- Prakticky u všech nemocných
- Charakter prudké horečky s febrilními špičkami přesahujícími 39°C
- Vzestupy horečky intermitentní
- Zimnice a třesavky
- 1-2x denně s maximem v pozdním odpoledni či brzkém večeru
- Připomíná septické stavy, často předchází ostatní manifestace choroby.

ARTRITIDA, ARTRALGIE

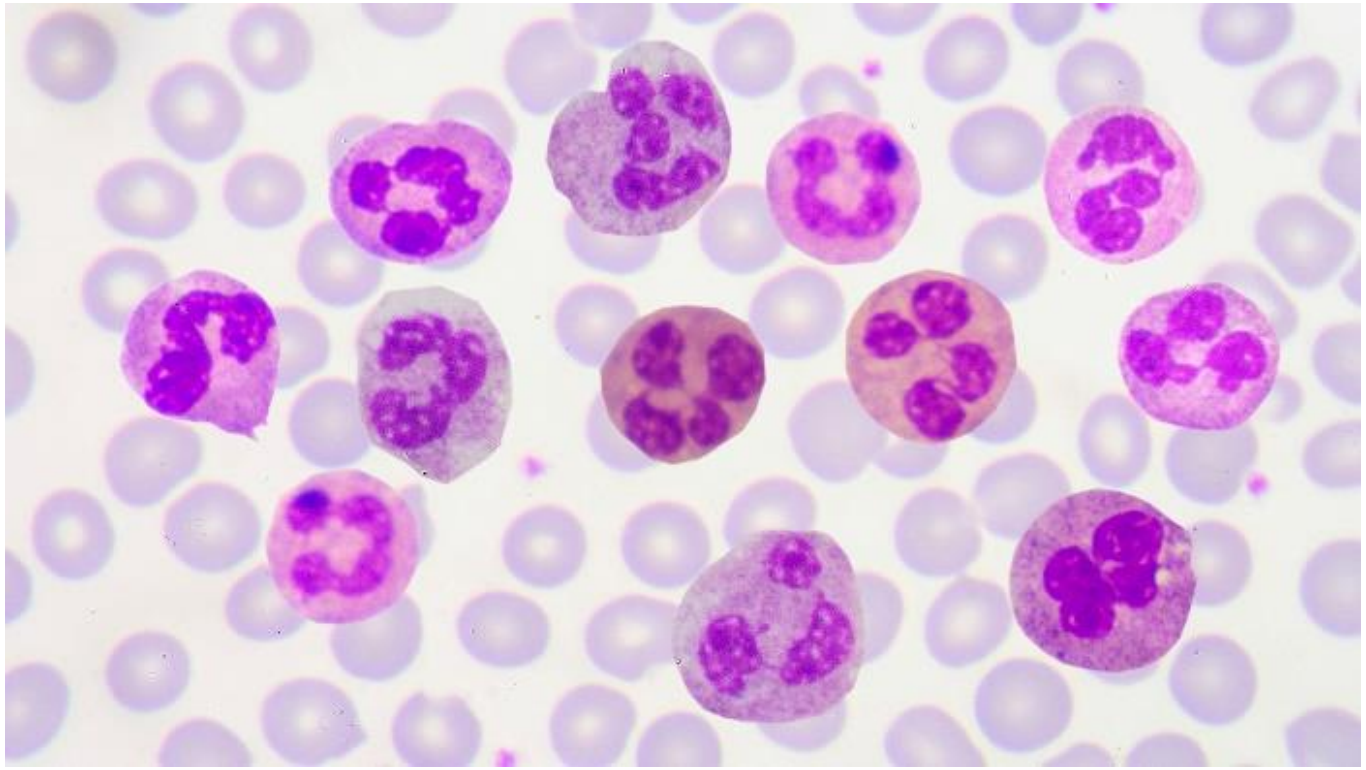
- Zápěstí, kotníky či kolenní klouby a
- Zpočátku mírné a přechodné
- Při chronickém průběhu symetrická, destruktivní polyartritida
- Ankylózy postižených kloubů, predilekčně v oblasti zápěstí.
- Generalizovaná myalgie bez elevací svalových enzymů

EXANTÉM

- Během atak horeček exantém lososovité barvy na trupu či na končetinách
- Často prchavý
- Makulopapulózní vyrážka.
- U těžších forem přetrvává i několik týdnů

NEUTROFILIE

- Leukocytóza (>10.000/mm^3) s převahou (>80%) neutrofilů
- U závažných komplikací choroby může rychle klesat až k projevům cytopenie (syndrom aktivovaných makrofágů).



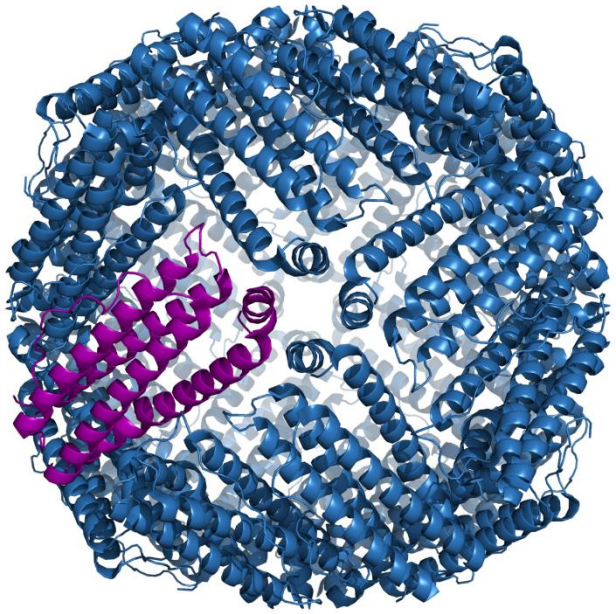
KLINICKÉ A LABORATORNÍ MANIFESTACE

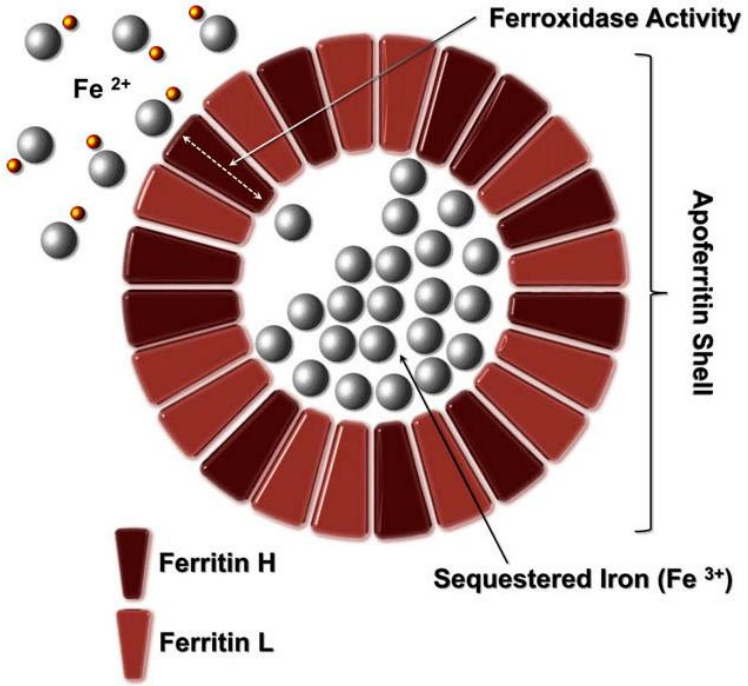
Horečka	93–100%	Úbytek hmotnosti	5–44%
Artritida	86–100%	Perikarditida	6–38%
Kožní vyrážka	58–87%	Bolest břicha	5–38%
Myalgia	13–84%	Hyperferitinemie	69–93%
Splenomegalie	35–79%	Zvýšené CRP	96–100%
Lymfadenopatie	28–74%	Zvýšené ESR	87–99%
Bolest v krku	27–74%	Neut.leukocytóza	74–94%
Postižení jater	21–62%	Abnormality jater	36–74%
Pleuritida	8–53%	Anémie zán.	18–68%

Gaicomelli R. Journal of Autoimmunity 93 (2018) 24–36

HYPERFERITINEMIE

- Charakteristický nálezů u AOSD
- Zvýšené hladiny feritinu vlivem H jednotky (H-feritin) aktivují makrofágy
- „Hyperferitinemické syndromy“-





Clinical and laboratory abnormalities of hyperferritinemic syndromes and patients with COVID-19 severe infection

	Severe COVID-19 *	Septic shock	AOSD	MAS	CAPS
Hyperferritinemia	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ +
Ferritin range (ng/ml)	> 300 (300–5000)	> 300 (300–5000)	> 300 (even > 5000)	> 300 (even > 10,000)	> 300 (300–5000)
Hypercytokemia	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Infection as trigger	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +
Fever	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +
Multi organ involvement	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
ARDS	+ + +	+	+	+	+
Hepatomegaly	NR	rare	+ +	+ +	NR
Splenomegaly	NR	rare	+ +	+ +	NR
Hemophagocytosis	NR	+	+	+ + +	NR
Trombocytopenia	+/−	+	−	+	+
Anaemia	+	+	+	+	+
Leukopenia	+ +	+	−	+ +	NR
Low/absent NK activity	+	+	+	+	NR
Sol IL-2R > 2400 U/ml	+	+	+	+	NR
Hyper TG	NR	+	−	+ +	NR
Abnormal Liver function	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
Coagulopathy	+ +	+ +	+	+ +	+ + +
ESR/CRP (↓↑)	+ + + (↑ESR ↑CRP)	+ + + (↑ESR ↑CRP)	+ + + (↑ESR ↑CRP)	+ + (↓ESR ↑CRP)	+ + (↑ESR ↑CRP)

Legend: * [54,65–67]; ARDS = acute respiratory distress syndrome; NK = natural killer; Sol IL-1R = soluble interleukin-2 receptor; TG = triglycerides; ESR = erythrocytes sedimentation rate; CRP = C-reactive protein.

Colafrancesco S, Autoimmun Rev. 2020;19(7):102573. doi:10.1016/j.autrev.2020.102573

KOMPLIKACE CHOROBY

- **Syndrom aktivovaných makrofágů (MAS)**
  - Neremitující horečka, hepatosplenomegalie a histopatologický nález hemofagocytózy
- **DIC**
  - Neremitující horečka, purpury, petechie, orgánové manifestace
- **Trombotická trombocytopenická purpura**
  - Mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie a multiorgánové selhání
- **Difúzní alveolární krvácení**
  - Hemoptýza, kašel a progresivní dušnost
- **Plicní hypertenze**
  - Dušnost, bolest na hrudi, otoky, cyanóza
- **Aseptická meningitida**
  - Zvracení, bolesti hlavy, meningismus

SYNDROM AKTIVOVANÝCH MAKROFÁGŮ (MAS)

synonyma: hemofagocytující lymfohistiocytóza či hemofagocytární syndrom

Klinické projevy

- Vysoká perzistující horečkou
- Alterace stavu
- Lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, petechie, urtika či purpura
- Multiorgánové postižení (plíce, CNS, GIT, ledviny).

Laboratorní projevy

- Pokles leukocytózy, anemizace, trombocytopenie, pancytopenie,
- Snížení rychlosti sedimentace erytrocytů
- Vysoké hladiny LDH, transamináz a triglyceridů
- Hyperferitinemie,
- Alteraci aPTT
- Hemofagocytóza v kostní dřen

Klasifikační kritéria	Yamaguchi et al. (1992)	Fautrel et al. (2002)
Velká kritéria	• Intermitentní horečka ≥ 39°C trvající týden či více • Artralgie trvající 2 týdny či více • Typická kožní vyrážka: makulopapulózní, nesvědivý exantém lososovité barvy doprovázený teplotními špičkami • Leukocytóza ≥ 10.000/mm^3 se zastoupením netrofilních polymorfonukleárů ≥ 80%	• Febrilní špičky ≥ 39°C • Artralgie • Prchavý erytém • Faryngitida • Zastoupení neutrofilních polymorfonukleárů ≥ 80% • Glykovaný feritin ≤20%
Malá kritéria	• Faryngitida či bolesti v krku • Lymfadenopatie a/či splenomegalie • Elevace jaterních transamináz • Negativní RF a ANA	• Makulopapulózní vyrážka • Leukocytóza ≥ 10.000/mm^3
Vylučovací kritéria	• Infekce, sepse, EBV infekce • Malignity, lymfomy • Jiné systémové zánětlivé onemocnění zejména PAN	Neuvedena
Klasifikační požadavky	Přítomnost 5 kritérií, nejméně 2 velkých nepřítomnost žádného vylučovacího kritéria	Přítomnost 4 velkých nebo 3 velkých a 2 malých kritérií
Senzitivita, specificita	96,3%; 98,2%	87,0%; 97,8%

Diferenciální diagnostika		Příklady	Nálezy, vyšetření
Infekce	Bakteriální	Sepse, infekční endokarditida, okultní bakteriální infekce, TBC, abscedující procesy, brucelóza, tularemie….	Hemokultury Kultivace moč, stolice, aspirát prokalcitonin, echokardiografie, CT, biopsie, IGRA testy, serologie, PCR
	Virové	HIV, virové hepatitidy, SARS-COV-2, parvovirus B-19, herpetické infekce, EBV, spalničky, rubeola	Serologie, PCR
	Parazitární	Malárie, Leishmanióza, Abscedující parazitózy	Tlustá kapka, serologie, PCR, biopsie
Malignity	Hemato-onkologické stavy	Hodgkinské a non- Hodgkinské lymfomy Imunoproliferativní choroby (pre-lymfomy) Castelmanova choroba myeloproliferativní choroby	Biopsie uzlin, vyšetření kostní dřeně, imunofenotypizace, CT, PET-CT
	Solidní tumory	Nádory ledvin, plic, střev, paraneoplastické syndromy	CT, PET-CT, biopsie
Systémové choroby	Autoimunitní	Revmatoidní artritida Systémové choroby pojiva (zejména SLE) Katastrofický APS Vaskulitidy	Autoprotilátky: RF, ACPA, ANA, dsDNA, ANCA, antifosfolipidové protilátky C3, C4 Zobrazovací metody včetně CT, PET-CT Biopsie ledvin
	Autoinflamatorní	Hereditární autoinflamatorní syndromy (FMF, TRAPS, CAPS) Neutrofilní dermatózy	Rodinná anamnéza, MEFV gen, genetická analýza Biopsie kůže
	Ostatní	Reaktivní artritida Revmatická horečka Sarkoidóza Schnitzlerův syndrom Granulomatózní hepatitida Lékové horečky (DRESS syndrom) HUS/TTP	ASLO, serologie, PCR, SACE, paraprotein, biospie, eozinofilie, schistocyty,

LÉČBA 1. LINIE

- **NSA**
  - Většinou nedostatečně kontrolují aktivitu choroby
  - AE četné
  - Vhodné dočasně během diagnostického procesu
- **Glukokortikoidy**
  - Klinická odpověď v 60% (95%)
  - 0,5-1mg/kg, i.v. pulsy
  - Vyšší dávky- rychlejší ústup příznaků, méně relapsů
  - Snižování dávek po 4-6 týdnech
  - 45%-60% steroidní dependence

S. Franchini Arthritis Rheum. 62 (2010) 2530–2535.
L Jiang Rheumatol. 38 (2011) 741–746.
J.M. Wouters, QJM 61 (1986) 1055–1065.
X.D. Kong, Clin. Rheumatol. 29 (2010) 1015–1019.
M. Govoni Autoimmun. Rev. 16 (2017) 1016–1023.

LÉČBA 2. LINIE

- **sDMARDs**
  - **Metotrexát**
    - Steroidy šetřící efekt
    - Dávkování (7,5-17,5 mg/týdně)
    - Postižení jater v rámci AOSD neznamená jeho kontraindikaci
  - **Cyclosporin A, intravenózní imunoglobuliny, hydroxychlorochin, leflunomid**
    - Alternativa MTX
    - Málo dat

P. CiprianiExpert Rev. Clin. Immunol. 10 (2014) 1519–1530.
P. Cipriani Current and emerging paradigms, Clin. Therapeut. 36 (2014) 427–435.
B. Fautrel J. Rheumatol. 26 (1999) 373–378.
M. Mitamura Mod. Rheumatol. 19 (2009) 57–63.
S. Vignes Clin. Exp. Rheumatol. 16 (1998) 295–298.
S. Permal Rev. Med. Interne 16 (1995) 250–254

LÉČBA 2. LINIE

- **Inhibitory IL-1**
  - **Anakinra (registrovaná léčba AOSD/SJIA)**
    - rekombinantní antagonista receptoru IL-1
    - 100mg /d s.c.
    - jasné a trvalé zlepšení systémových i kloubních projevů choroby
    - Řada observačních a otevřených studií, rozsáhlé kohorty nemocných
    - Léčba RA, Schnitzhlerova
  - **Canakinumab (registrovaná léčba AOSD/SJIA)**
    - plně humánní protilátka proti IL-1β
    - 4mg/kg jedenkrát měsíčně
    - Studie u SJIA, méně dat u AOSD (randomizovaná studie CONSIDER)
    - Léčba středomořské familiární horečky, refrakterní dny a monogenních autoinflamatorních chorob

- **Inhibitory IL-6**
  - **Tocilizumab (registrovaná léčba SJIA)**
    - humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-6
    - Používaná v dávce 5-8 mg/kg i.v. 1x 4 týdny nebo v dávce 162 mg týdně s.c.
    - alternativa inhibitorů IL-1 u nemocných s kloubními i systémovými projevy
  - **Sarilumab (nemá zatím registraci)**

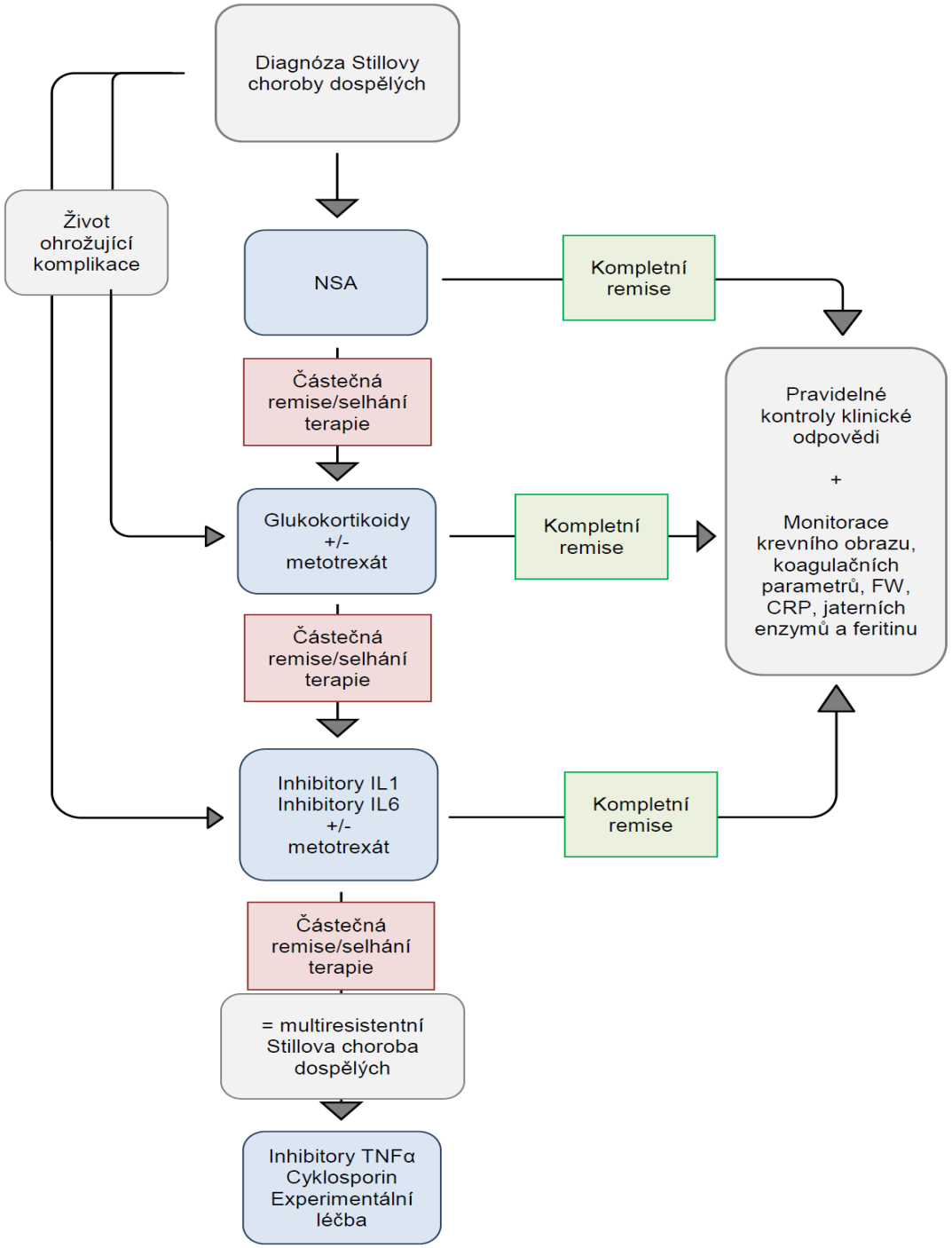
Fitzgerald AA et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 842–843. Hong D et al. Drug Des Devel Ther 2014; 8: 2345–2357, Vitale A et al. Front Med (Lausanne) 2020;7: 42. doi: 10.3389/fmed.2020.00042. Nordström D et al. J Rheumatol 2012; 39: 2008-2011. Quartier P et al. Ann Rheum Dis 2011; 70:747-754. Schanberg L et al. Arthritis Rheumatol 2020; 72: (suppl 4). Kedor C et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090–1097. Li T Sci Rep 2017; 7: 13477. Ortiz-Sanjuán F et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 1659–1665.

LÉČBA 3. LINIE

- **TNFi**
  - infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
  - první biologické léky zkoušené a používané u AOSD
  - výsledky malých nekontrolovaných studií však nekonzistentní
  - efekt pouze u části nemocných, systémové projevy nejsou často kontrolovány dostatečně.
  - lék třetí volby především u nemocných s chronickou polyartritidou
- **IL-18**
  - Tadekinig – zatím jen experimentální data

Kokkinos A et al. Clin Rheumatol 2004; 23: 45–49.
Fautrel B et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 262–266.
Gabay C et al. Ann Rheum Dis 2018;77: 840–847.

Současná strategie léčby AOSD



Feist E et al. Nat Rev Rheumatol 2018;14: 603-618.