upiip

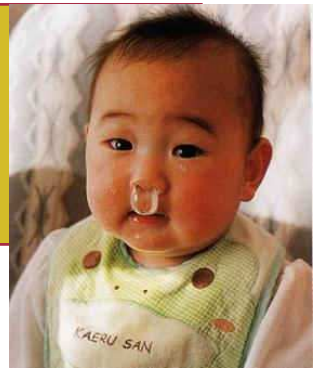
Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

FIEBRE PERIÓDICA

ANDREA MARTÍN NALDA

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatria
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Cuadros febriles en los niños...



- La mayoria son debidos a infecciones banales
- Pero si la fiebre se prolonga y recurre en el tiempo…

<u>Diagnóstico diferencial</u>

1. Infecciones poco habituales
2. Neoplasias
3. Enfermedades autoinmunes
4. Inmunodeficiencias primarias y secundarias
5. **Enfermedades autoinflamatorias**

¿Como se define la fiebre PERIÓDICA?

“ 3 o más episodios de fiebre de duración variable (desde unos días a varias semanas) en un período de 6 meses, separados por intervalos de tiempo de al menos una semana libre de síntomas” .

Origen infeccioso	-Virus	-Virus de Epstein-Barr, Parvovirus B19, Virus herpes simple, VIH
	-Bacterias	-Infección del tracto urinario - Fiebre recurrente (*Borrelia*) - Meningococemia crónica - Absceso dental oculto - Brucelosis - *Yersinia enterocolitica*
	-Micobacterias	
	-Parásitos	-Malaria
Causa inflamatoria-inmunológica	-Enfermedad inflamatoria intestinal (habitualmente Crohn) –Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico – Enfermedad de Behçet –Síndromes autoinflamatorios: FMF, HIDS, TRAPS,CAPS	
Neoplasias	-Linfomas	
Otras causas	-Fiebre de etiología desconocida –Fiebre inducida por fármacos –Fiebre de origen central –Fiebre facticia	

Características importantes para orientar un síndrome de fiebre periódica o recurrente

- **Regularidad de los episodios febriles**

  Los episodios **regulares** serian propios de ciertas enfermedades autoinflamatorias como el PFAPA (fiebre periódica, aftas, faringitis y adenopatías), neutropenia cíclica e infección por *Borrelia* spp.

  Unos episodios **no tan regulares** de fiebre, nos pueden hacer pensar en fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper Ig D e infección por virus como Epstein-Barr.

- **Síntomas acompañantes**
- **Antecedente de viajes al extranjero**
- **Resultados de los estudios microbiológicos**
- **Influencia de la fiebre con los cambios de estación, asistencia a guardería, colegio…**

¿Como se definen los síndromes autoinflamatorios?

INFLAMACIÓN RECURRENTE Y A VECES PERSISTENTE

NO ETIOLOGIA INFECCIOSA

NO NEOPLASIAS

NO PATOLOGIA AUTOINMUNE

*Término propuesto por primera vez en **1999** por el Dr. Kastner (National Institute of Arthritis and Muskuloeskeletal and Skin Diseases)*

¿Cuales son? Varias clasificaciones

IDP: IUIS 2011

- Fiebre Mediterránea Familiar
- Síndrome de Hiper Ig D
- Síndrome de Muckle-Wells
- Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS)
- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)
- Síndrome infantil neurológico,cutáneo y articular crónico (CINCA)
- Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)
- Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano
- Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)
- Síndrome de Blau
- Osteomielitis multifocal crónica recurrente y anemia diseritropoyética (síndrome de Majeed)
- Déficit en el antagonista del receptor de IL-1 (DIRA)

Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. Chapel H. Clin Exp Immunol 2012

¿Cuáles son? Varias clasificaciones

- **SINDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA**
  - -F
  - -S
  - -S

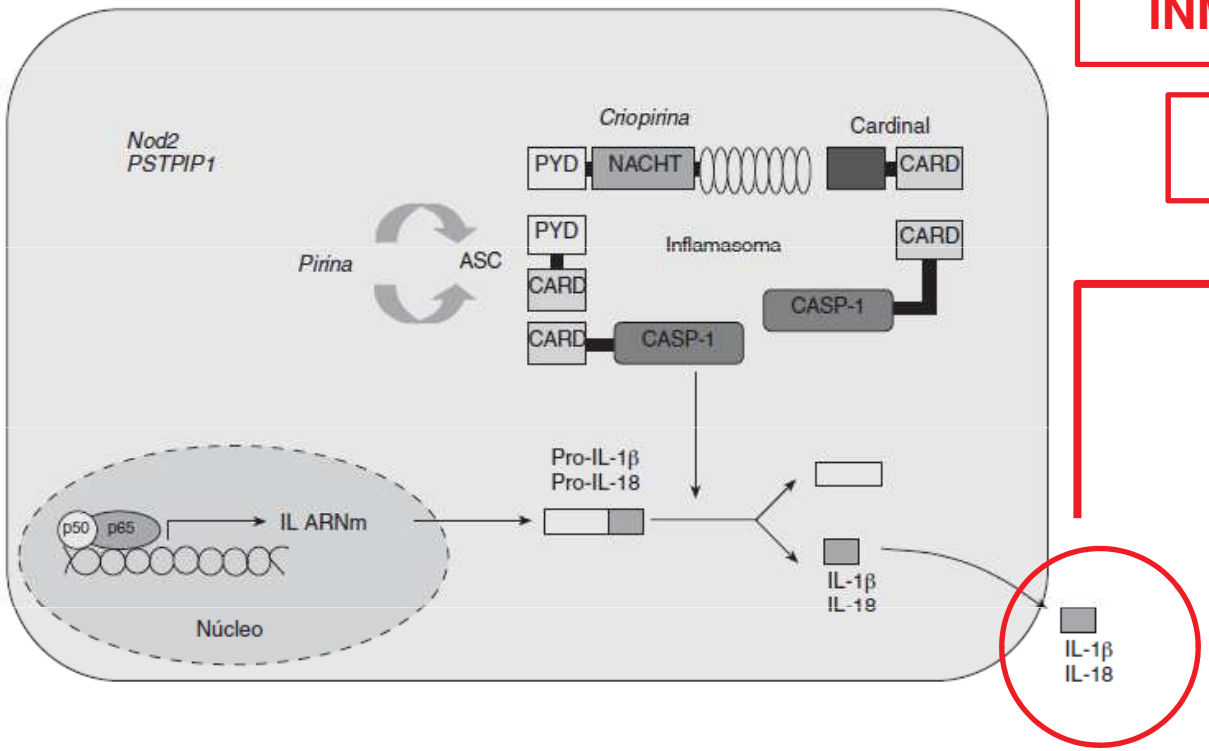
- **E** **S**
  - -S -
  - - A
  - - S

No olvidar en el diagnóstico diferencial de **fiebre periódica**

PFAPA
Neutropenia cíclica
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Behcet

Hereditary systemic autoinflammatory diseases
Arostegui J. Reumatol clin 2011

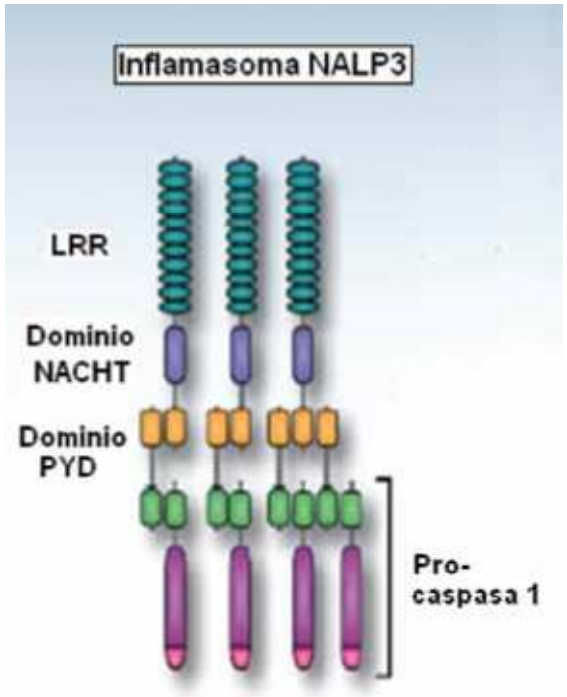
PATOGENIA



INMUNIDAD INNATA

INFLAMASOMA

CITOCINAS: IL-1



INICIO DE LA CASCADA INFLAMATORIA

CASO CLINICO 1

CASO 1. JRD

IMPORTANTE ANGUSTIA FAMILIAR

- Niño de 4 años remitido a nuestra consulta por cuadros febriles recurrentes catalogados como infecciones de repetición para descartar una **inmunodeficiencia primaria.**

- Antecedentes familiares:

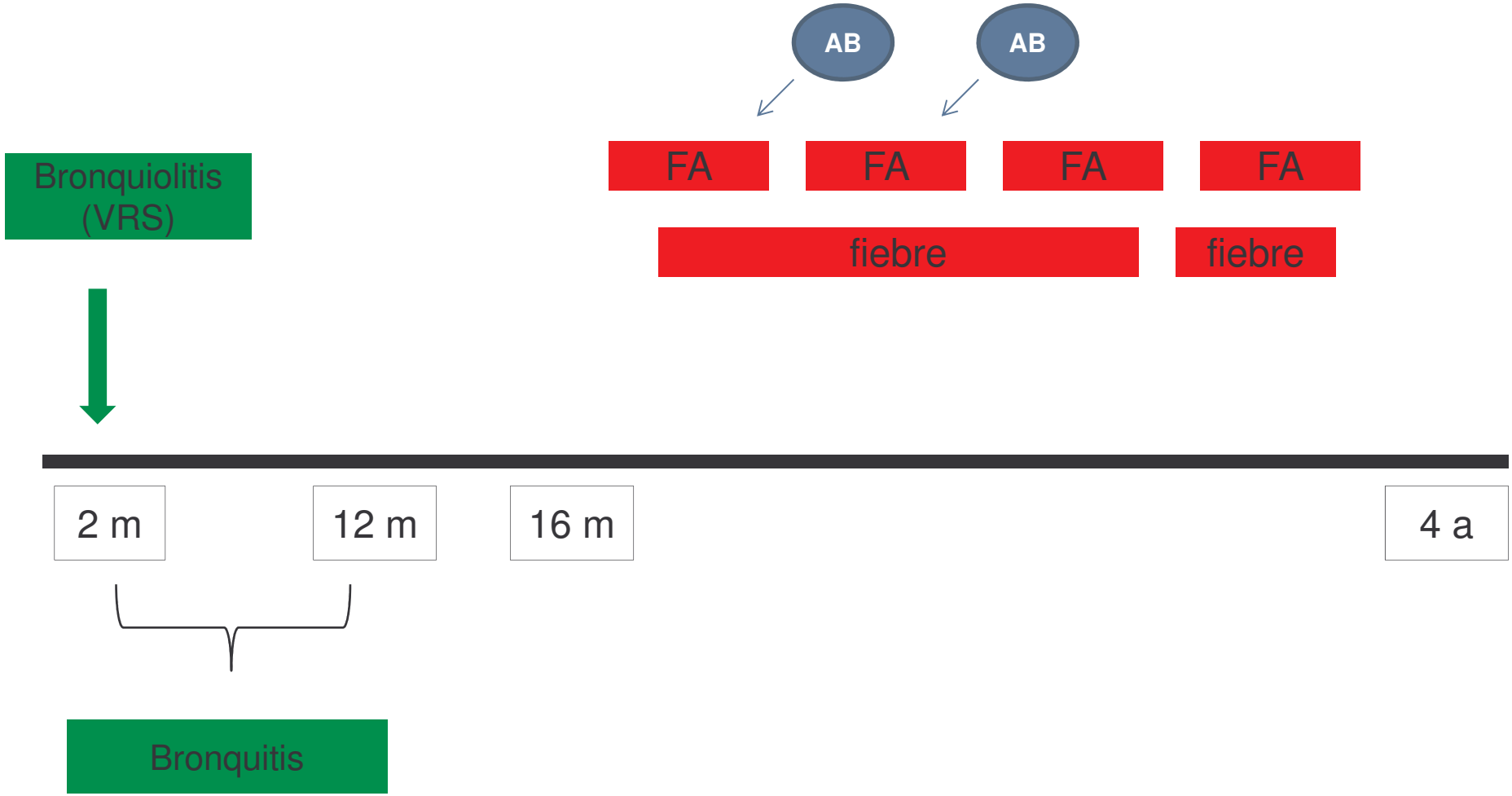
  No consanguinidad

  No abortos

  Padre con historia de fiebre repetida en la primera infancia

.

CASO 1. JRD


AB
AB
FA
FA
FA
FA
fiebre
fiebre
Bronquiolitis (VRS)
2 m
12 m
16 m
4 a
Bronquitis

¿Consideran adecuado llevar a cabo un estudio inmunitario en este momento?

¿Consideran adecuado llevar a cabo un estudio inmunitario en este momento?

1. Si, con seguridad este paciente tiene una inmunodeficiencia humoral

2. No, hay que remitirlo al Otorrinolaringólogo porque con seguridad hay que realizar amigdalectomia por faringoamigdalitis de repetición

3. No, la familia está muy angustiada y sobrevalorara lo que son episodios “normales”

4. Primero hay que historiar de manera dirigida y valorar si el paciente presenta episodios de fiebre “inexplicada” y si se repiten con periodicidad. En ese caso, si que habría que estudiarlo enfocándolo como una fiebre periódica

5. No, es demasiado pequeño y no ha dado suficientes manifestaciones clínicas

¿Consideran adecuado llevar a cabo un estudio inmunitario en este momento?

1. Si, con seguridad este paciente tiene una inmunodeficiencia humoral

2. No, hay que remitirlo al Otorrinolaringólogo porque con seguridad hay que realizar amigdalectomia por faringoamigdalitis de repetición

3. No, la familia está muy angustiada y sobrevalorara lo que son episodios "normales"

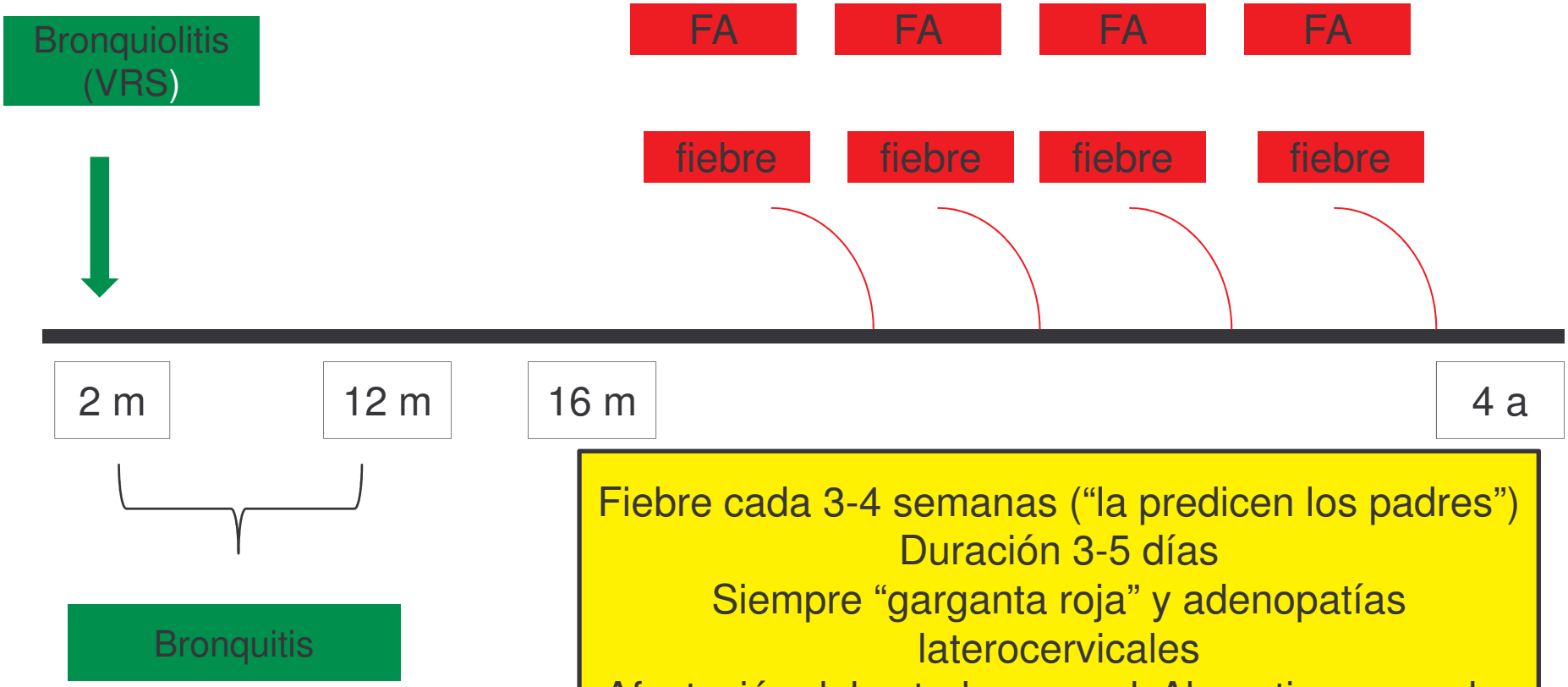
4. Primero hay que historiar de manera dirigida y valorar si el paciente presenta episodios de fiebre "inexplicada" y si se repiten con periodicidad. En ese caso, si que habría que estudiarlo enfocándolo como una fiebre periódica

5. No, es demasiado pequeño y no ha dado suficientes manifestaciones clínicas

CASO 1. JRD

Fuera de los episodios de fiebre el paciente está **ASINTOMATICO** (EF: normal)

Frotis faringoamigdalar: negativo



Fiebre cada 3-4 semanas ("la predicen los padres")
Duración 3-5 días
Siempre "garganta roja" y adenopatías laterocervicales
Afectación del estado general. Absentismo escolar

FFA negativos

¿Qué exploraciones complementarias consideran adecuadas en este paciente?

¿Qué exploraciones complementarias consideran adecuadas en este paciente?

1. Estaria indicado ingreso hospitalario y realizar: hemograma, hemocultivos seriados (x 3), ecocardiografía, ecografía abdominal y fondo de ojo

2. Hemograma y reactantes de fase aguda durante el episodio de la fiebre

3. Hemograma y reactantes de fase aguda estando asintomático

4. Serologias virales, inmunofenotipo e inmunoglobulinas

5. Hemograma y reactantes de fase aguda durante el episodio de la fiebre y también estando asintomático

¿Qué exploraciones complementarias consideran adecuadas en este paciente?

1. Estaria indicado ingreso hospitalario y realizar: hemograma, hemocultivos seriados (x 3), ecocardiografía, ecografía abdominal y fondo de ojo

2. Hemograma y reactantes de fase aguda durante el episodio de la fiebre

3. Hemograma y reactantes de fase aguda estando asintomático

4. Serologias virales, inmunofenotipo e inmunoglobulinas

5. Hemograma y reactantes de fase aguda durante el episodio de la fiebre y también estando asintomático

Uno de los diagnósticos diferenciales en una fiebre periódica es la NEUTROPENIA CICLICA y por eso estaría indicado un hemograma en el episodio de fiebre

En una entidad autoinflamatoria, los reactantes de fase aguda en el momento de la fiebre estarán elevados pero es útil también cuantificarlos en momentos “intercrisis” porque nos darán información de la inflamación “subclinica”

CASO 1. JRD

- Exploraciones complementarias:

-Analitica en el momento de la fiebre: leucocitos 25000 x10E9/L (60 %L, 40%N) , bioquímica normal, VSG 70 mm/1h , PCR 5,6 mg/dL, Proteína amiloide 98 mg/L (< 7),Procalcitonina 0,1, Ig G 880 mg/dL, Ig A 50 mg/dL, Ig M 70 mg/dL, Ig D 70 mg/dL

-Analitica fuera de episodio febril (intercrisis): leucocitos 7.300 x10E9/L, VSG 12 mm/1h , PCR 0,12 mg/dL, Proteína amiloide 1,1 mg/L (< 7), Ig G 650 mg/dL, Ig A 35 mg/dL, Ig M 65 mg/dL, Ig D 50 mg/dL

-Streptotest y frotis faringoamigdalar en episodios de fiebre: negativos

-Niveles de ácido mevalonico en orina durante algún episodio febril: indetectables

¿Qué les sugieren estos resultados? ¿En qué diagnóstico pensarían?

¿Qué les sugieren estos resultados? ¿En qué diagnóstico pensarían?

1. Que hay una inflamación importante de manera mantenida y hay que descartar sintomatología autoinflamatoria multisistemica

2. Que no tiene una neutropenia cíclica que es un diagnostico a tener en cuenta en episodios de fiebre que se repiten cada 3 semanas aproximadamente

3. Podría tratarse de un PFAPA ya que la clínica y la edad de inicio son compatibles y no presenta parámetros inflamatorios fuera del episodio febril

4. No parece un Hiper Ig D porque aunque la edad de inicio y la clínica podrían ser compatibles, no presenta elevación de Ig D y los niveles de ácido mevalonico en orina (durante la fiebre) no están elevados

5. Las respuestas 2,3 y 4 son correctas

¿Qué les sugieren estos resultados? ¿En qué diagnóstico pensarían?

1. Que hay una inflamación importante de manera mantenida y hay que descartar sintomatología autoinflamatoria multisistemica

2. Que no tiene una neutropenia cíclica que es un diagnostico a tener en cuenta en episodios de fiebre que se repiten cada 3 semanas aproximadamente

3. Podría tratarse de un PFAPA ya que la clínica y la edad de inicio son compatibles y no presenta parámetros inflamatorios fuera del episodio febril

4. No parece un Hiper Ig D porque aunque la edad de inicio y la clínica podrían ser compatibles, no presenta elevación de Ig D y los niveles de ácido mevalonico en orina (durante la fiebre) no están elevados

5. Las respuestas 2,3 y 4 son correctas

PFAPA

(periodic fever aphthous stomatitis,pharyrngitis,adenitis syndrome)

Sindr

- Primera descripción en **1987**
- Proceso **benigno** caracteriza
  fiebre elevada (>39ºC), de 3-
- Patogenia: DESCONOCIDA (

Tabla 6 Criterios diagnósticos del síndrome PFAPA

1. Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años.
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes:
   - Estomatitis aftosa
   - Linfadenitis cervical
   - Faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica.
4. Completamente asintomático entre episodios.
5. Crecimiento y desarrollo normales.

Fuente: Marshall GS et al[22].

Se añade la buena respuesta al tratamiento de elección

- La edad de presentación suele ser **antes de los 5** años y a largo plazo los pacientes evolucionan favorablemente, permaneciendo **asintomáticos** entre los episodios y con un **desarrollo pondero-estatural normal**
- Edad media de resolución de los síntomas : **antes de los 10-12 años** (pero también se han descrito casos en adultos)

Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.
Marshall GS. J Pediatr 1987

¿Cuál sería el tratamiento de un síndrome PFAPA?

¿Cuál sería el tratamiento de un síndrome PFAPA?

1. No hay tratamiento y es una enfermedad que no se cura
2. El tratamiento de elección son los corticoides en los brotes y se podría plantear la amigdalectomia
3. Amigdalectomia siempre
4. Colchicina
5. Antiinflamatorios durante los brotes

¿Cuál sería el tratamiento de un síndrome PFAPA?

1. No hay tratamiento y es una enfermedad que no se cura
2. El tratamiento de elección son los corticoides en los brotes y se podría plantear la amigdalectomia
3. Amigdalectomia siempre
4. Colchicina
5. Antiinflamatorios durante los brotes

Sindrome PFAPA

- El tratamiento de elección son los **corticoides orales**. Generalmente 1-2mg/kg de **prednisona o prednisolona oral** (en una o dos dosis) son suficientes para conseguir la finalización del brote. Si recurre la fiebre en 48 h, se podría dar otra dosis de prednisona (0,5-1 mg/Kg)

- A veces se produce un acortamiento de los periodos intercrisis con el tratamiento con corticoides (hasta en un 25%)

- OTROS TRATAMIENTOS: **Cimetidina**
  Colchicina
  Amigdalectomia

Solo recomendada si el tratamiento con corticoides no es eficaz

Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Burton MJ et al. Cochrane Database Syst Rev.2014 Sep 11

Deficient and insufficient **vitamin D** serum levels were found in most children with PFAPA syndrome, and hypovitaminosis D might be a significant risk factor for PFAPA flares.

However, **vitamin D supplementation** during the winter months seems to significantly reduce the typical PFAPA episodes and their duration, supporting the role of vitamin D as an immune-regulatory factor in this syndrome.

Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, andcervical adenitis (PFAPA) syndrome.
Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Jun;78(6)

CASO CLINICO 2

CASO 1. DGM

- Niño de 11 años remitido para estudio por episodios de fiebre
- No antecedentes familiares
- Antecedentes personales

Episodios de fiebre (5-9 al año) de unos 1-3 días de duración

Dolor articular en la mayoría de episodios

Sano hasta los 6 años

A veces presentaba erupción cutánea

Apendicitis (8 a)

Crisis comiciales (9 a)

Se detecta esplenomegalia (10 a)

¿Qué actitud-exploraciones consideran adecuadas en este paciente?

¿Qué actitud-exploraciones consideran adecuadas en este paciente?

1. Se trata de una fiebre prolongada por lo que requiere ingreso y estudio (ecocardiografía, hemocultivos..)
2. Seguro es un cuadro reumatológico como el lupus eritematoso sistémico
3. Parece que se trata de una fiebre periódica con lo que sería útil determinar marcadores inflamatorios en crisis e intercrisis
4. Podría ser una fiebre periódica pero nunca se acompaña de esplenomegalia
5. Al presentar síntomas neurológicos, lo primero que hay que pensar es una infección a nivel del SNC

¿Qué actitud-exploraciones consideran adecuadas en este paciente?

1. Se trata de una fiebre prolongada por lo que requiere ingreso y estudio (ecocardiografía, hemocultivos..)
2. Seguro es un cuadro reumatológico como el lupus eritematoso sistémico
3. Parece que se trata de una fiebre periódica con lo que sería útil determinar marcadores inflamatorios en crisis e intercrisis
4. Podría ser una fiebre periódica pero nunca se acompaña de esplenomegalia
5. Al presentar síntomas neurológicos, lo primero que hay que pensar es una infección a nivel del SNC

CASO 1. DGM

- Exploraciones complementarias:

-Analitica en el momento de la fiebre: leucocitos 20000 x10E9/L (55 %L, 44%N) , bioquímica normal, **VSG 110 mm/1h , PCR 8 mg/dL, Proteína amiloide 340 mg/L (<7)**, Ig G 1230 mg/dL, Ig A 80 mg/dL, Ig M 115 mg/dL, Ig D 80 mg/dL

-Analítica fuera de episodio febril (intercrisis): leucocitos 5.300 x10E9/L, VSG **43 mm/1h** , **PCR 4,6 mg/dL, Proteína amiloide 63 mg/L (< 7),** Ig G 650 mg/dL, Ig A 35 mg/dL, Ig M 65 mg/dL, Ig D 50 mg/dL

-Serologías virales y para Leishmania: negativas

-PPD: negativo

-Complemento: normal

-Factor reumatoide: negativo. ANA: negativo

-EEG: normal

-Eco abdominal: Esplenomegalia homogénea. No adenopatías

-Estudio genético de algunas enfermedades inflamatorias sistémicas: gen TNFRSF1A: sin mutaciones, gen MEFV: mutación M694V en homocigosis

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR

Fiebre Mediterránea familiar

- Es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente en todo el mundo
  - 1908 (primera descripción) joven judía de 16a con fiebre recurrente, dolor abdominal y leucocitosis
  - 1945 *Siegal* describió 5 casos de esta entidad y la denominó peritonitis paroxística benigna
  - 1955 *Heller et al* introdujeron por primera vez el término FMF debido a la frecuencia familiar y su distribución

- Ocurre especialmente en algunos grupos étnicos originarios del litoral mediterráneo

- Herencia AR pero hay pacientes diagnosticados clínicamente que son portadores de un solo alelo mutato = patron de herencia AD

- En 1992 se localizó el gen de la FMF (*MEFV -Mediterranean fever)* y en 1997 dos grupos independientes consiguieron clonar y caracterizar dicho gen. Existen mas de 80 mutaciones!! (http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers)

Fiebre Mediterránea famil

- Edad de inicio: 80% antes de los 20 años

- Patogenia: alteración de la proteína **pirina/marenostrina (inflamasoma) y se produce liberación de IL-1 beta**

- Clinica: brotes de fiebre (irregulares) de 1 a 3 días de duración (y cada 3-4 semanas y a veces periodos de meses sin fiebre) acompañados de **dolor intenso** en varias localizaciones (abdominal, torácico…) secundario a poliserositis y sinovitis inflamatoria. Se puede acompañar también de lesiones cutáneas (eritema erisipeloide)

- En los intervalos intercrisis los pacientes suelen encontrarse asintomáticos y los reactantes de fase aguda como la **VSG, la PCR o la proteina amiloide sérica (SAA)** pueden permanecer elevados como signo de inflamación subclínica subyacente.

- Diagnostico: si se cumplen unos criterios clínicos. Si se encuentra la mutación, el diagnostico **es seguro**, pero si no se encuentra, **no se invalida el diagnóstico**

FMF: criterios diagnósticos (varios)

1997

Criterios diagnósticos de la FMF

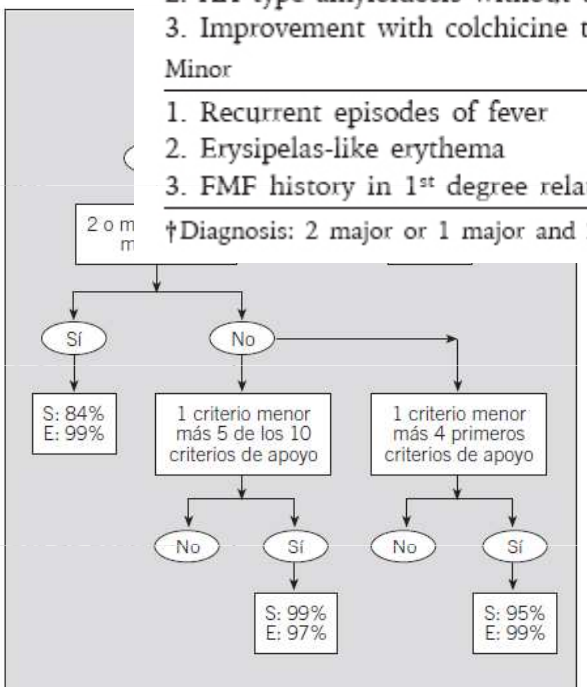
Criterios mayores
Ataques típicos
1. Peritonitis (generalizada)
2. Pleuritis (unilateral) o pericarditis
3. Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo)
4. Fiebre aislada

Criterios menores
1-5. Ataques incompletos que afectan a uno o más de los siguientes puntos
1. Abdomen
2. Pulmones
3. Articulaciones
4. Dolor de piernas
5. Respuesta a la colchicina

Criterios de apoyo
1. Historia familiar de FMF
2. Origen étnico apropiado
3. Edad de inicio de la enfermedad < 20 años
4-7. Características de los ataques
4. Grave, requiere reposo en cama
5. Remisión espontánea
6. Intervalos sin síntomas
7. Respuesta inflamatoria transitoria, con uno o m anormales en el recuento de leucocitos, velocid sedimentación, amiloide A en suero, y/o fibrinó
8. Episodios de proteinuria/hematuria
9. Laparotomía «blanca» o apendicitis
10. Consanguinidad de los padres

Para el diagnóstico de la FMF se requiere: ≥ 1 criterio criterios menores; o 1 criterio menor más ≥ 5 criterios criterio menor más ≥ 4 de los 5 primeros criterios de a típicos se definen como: recurrente (≥ 3 del mismo tip (temperatura rectal de 38 °C o mayor) y corto (duració días). Los ataques incompletos se definen como dolor que difieren de los típicos en 1 o 2 de las característic
1. La temperatura es normal o menor de 38 °C
2. Los ataques son más largos o más cortos de lo espe menores de 6 h ni mayores de una semana)
3. Durante los ataques abdominales no se objetivan si
4. Los ataques abdominales son localizados
5. La artritis afecta a otras articulaciones no específica
Los ataques no son considerados si no se ajustan a la ataque típicos o incompletos

Adaptada de Livneh et al[23].



1998

Table I. Tel-Hashomer Criteria†

Major
1. Recurrent episodes of fever accompanied by peritonitis, synovitis or pleuritis
2. AA type amyloidosis without a predisposing disease
3. Improvement with colchicine treatment
Minor
1. Recurrent episodes of fever
2. Erysipelas-like erythema
3. FMF history in 1st degree relatives

†Diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria.

FMF: criterios en niños…

≥ 2 criterios es diagnostico de FMF con una S 86,5% y una E 93,6%

Table 1 Criteria set for the diagnosis of FMF in childhood

Criteria	Description
Fever	Axillary temperature of >38°C, 6 to 72-h duration, ≥3 attacks
Abdominal pain	6 to 72-h duration, ≥3 attacks
Chest pain	6 to 72-h duration, ≥ 3 attacks
Arthritis	6 to 72-h duration, ≥ 3 attacks, oligoarthritis
Family history of FMF	

Nuevos criterios que se proponen aplicar en pacientes pediátricos e incluso aquellos con una sola mutación

Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomern criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. Birsin Z et al. Eur J Pediatr 2011

¿Es compatible con la clínica que presenta el paciente?

¿Es compatible con la clínica que presenta el paciente?

1. Si en cuanto a la periodicidad de los episodios febriles y la duración pero no en cuanto a la edad de inicio
2. No porque nunca hay esplenomegalia ni afectación dermatológica
3. Si, es compatible la edad de inicio, la periodicidad y duración de los episodios
4. Si y el antecedente de apendicitis probablemente fue una serositis
5. Son correctas las respuestas 3 y la 4

¿Es compatible con la clínica que presenta el paciente?

1. Si en cuanto a la periodicidad de los episodios febriles y la duración pero no en cuanto a la edad de inicio
2. No porque nunca hay esplenomegalia ni afectación dermatológica
3. Si, es compatible la edad de inicio, la periodicidad y duración de los episodios
4. Si y el antecedente de apendicitis probablemente fue una serositis
5. Son correctas las respuestas 3 y la 4

¿Cuál es el tratamiento de elección?

¿Cuál es el tratamiento de elección?

1. Corticoides en los “brotes”
2. Colchicina solo unos meses
3. No hay tratamiento
4. Colchicina de manera mantenida
5. interferon alfa

¿Cuál es el tratamiento de elección?

1. Corticoides en los “brotes”
2. Colchicina solo unos meses
3. No hay tratamiento
4. Colchicina de manera mantenida
5. interferon alfa

FMF: tratamiento

- El tratamiento de elección es la **colchicina vo** (IIB)

Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement

Pediatrics 2007;

Tilmann Kallinich, MD[a], Dieter Haffner, MD[b], Tim Niehues, MD[c], Kristina Huss, MD[d], Elke Lainka, MD[e], Ulrich Neudorf, MD[e], Christof Schaefer, MD[f], Silvia Stojanov, MD[d], Christian Timmann, MD[g], Rolf Keitzer, MD[a], Huri Ozdogan, MD[h], Seza Ozen, MD[i]

[a]Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité Campus Virchow-Klinikum, Universitaetsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [b]Department of Pediatrics, University Hospital Rostock, Rostock, Germany; [c]Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; [d]Department of Infectious Diseases and Immunology, Children's University Hospital, Munich, Germany; [e]Department of Pediatrics, University of Duisburg-Essen, Duisburg, Germany; [f]Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben, Berlin, Germany; [g]Department of Molecular Medicine, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany; [h]Cerrahpasa Faculty of Medicine, University of Istanbul, Cerrahpasa, Turkey; [i]Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

DOSIS COLCHICINA

<u>Adultos</u>: máximo 2 mg/dia

<u>Niños</u>: 0,03-0,07mg/kg/dia (máximo 2-4 mg/dia)

< 5 años: 0,5 mg/dia

5-10 años: 1 mg/dia

> 10 años: 1,5 mg/dia

FMF: factores de riesgo para desarrollar amiloidosis y otras complicaciones

1. MUTACIÓN M694V Y M680V
2. MALA ADHERENCIA A COLCHICINA Y REQUERIMIENTO DE ALTAS DOSIS

Box 2 | Clinical sequelae of chronic inflammation in FMF

The chronic inflammation associated with FMF has important deleterious clinical consequences.

- Normocytic-normochromic anemia
- Splenomegaly
- Growth retardation in children
- Decreased bone density
- Impaired quality of life
- Depression and anxiety
- Female infertility, preterm deliveries
- Increased risk of heart disease
- Amyloid A amyloidosis

Los pacientes aunque tengan sus crisis controladas, pueden presentar inflamación subclinica (sin clínica). Por lo tanto, parece que la monitorización mas útil seria determinar la proteina SAA de manera periódica

Chronic inflammation in FmF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Ben-Zvi Llan Z. Nat. Rev. Rheumatol 2011

CASO 1. DGM

Este paciente presentó una muy buena respuesta a la colchicina con desaparición de los episodios febriles y de los síntomas articulares.

Comenzó sin embargo a presentar sintomatología gastrointestinal y en las analíticas de control (intercrisis) seguía manteniendo reactantes de fase aguda elevados (aumento de proteina SAA > 20mg/L)

¿Hay que plantearse algún cambio de tratamiento?

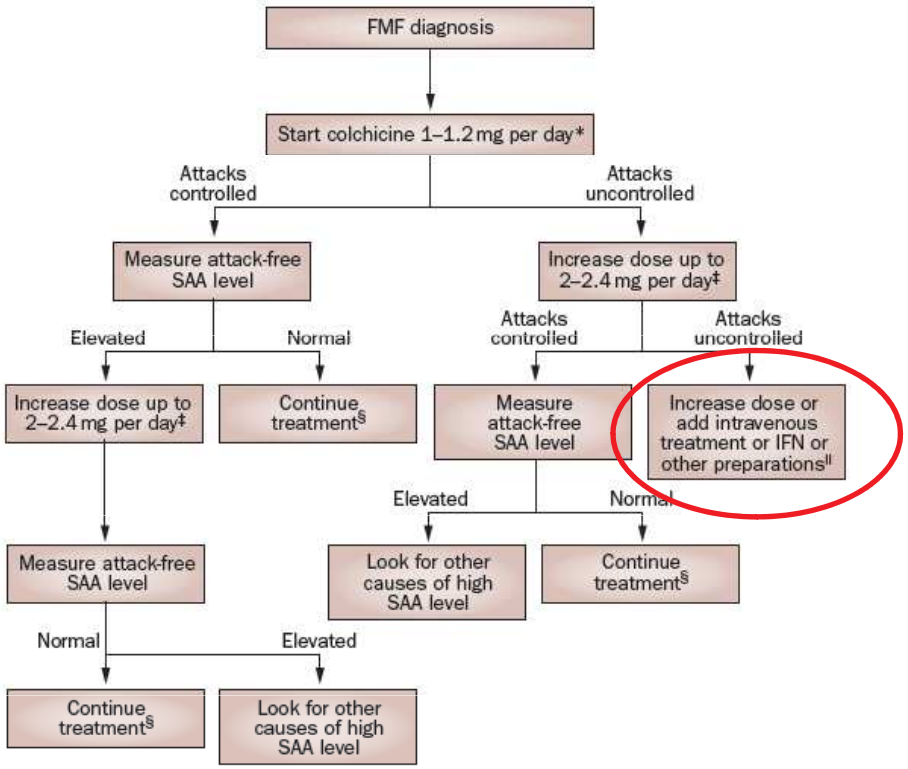
¿Hay que plantearse algún cambio de tratamiento?

1. Lo importante es que han desaparecido los episodios de fiebre y no hay que hacer caso a la analítica y no hay que modificar ningún tratamiento
2. Los síntomas gastrointestinales pueden ser por la colchicina por lo que un aumento de dosis no estaría indicado debido a los efectos adversos
3. Hay que plantearse un cambio de tratamiento como el inhibidor del receptor de IL-1 que está indicado en casos de FMF “resistente” a colchicina
4. Hay que asociar corticoides de manera mantenida
5. Las respuestas 2 y 3 son correctas

¿Hay que plantearse algún cambio de tratamiento?

1. Lo importante es que han desaparecido los episodios de fiebre y no hay que hacer caso a la analítica y no hay que modificar ningún tratamiento
2. Los síntomas gastrointestinales pueden ser por la colchicina por lo que un aumento de dosis no estaría indicado debido a los efectos adversos
3. Hay que plantearse un cambio de tratamiento como el inhibidor del receptor de IL-1 que está indicado en casos de FMF “resistente” a colchicina
4. Hay que asociar corticoides de manera mantenida
5. Las respuestas 2 y 3 son correctas

Hasta un 5% de los casos no responden a colchicina, habiéndose propuesto otros tratamientos alternativos como IFN-alfa, colchicina iv, agentes biológicos inhibidores de TNF como infliximab, etanercept o adalimumab, o **bloqueantes de la IL 1**



A nuestro paciente se le disminuyó la dosis de colchicina y se inició Anakinra® con muy buena respuesta sobre la inflamación subclinica

Church LD et al . *Hereditary auto-inflammatory disorders and biologics. Springer Semin Immun. 2006*

Ozturk MA et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. Clin Exp Rheumatol 2011

ELSEVIER DOYMA

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediatrica y la Sociedad de Reumatología Pediatrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente

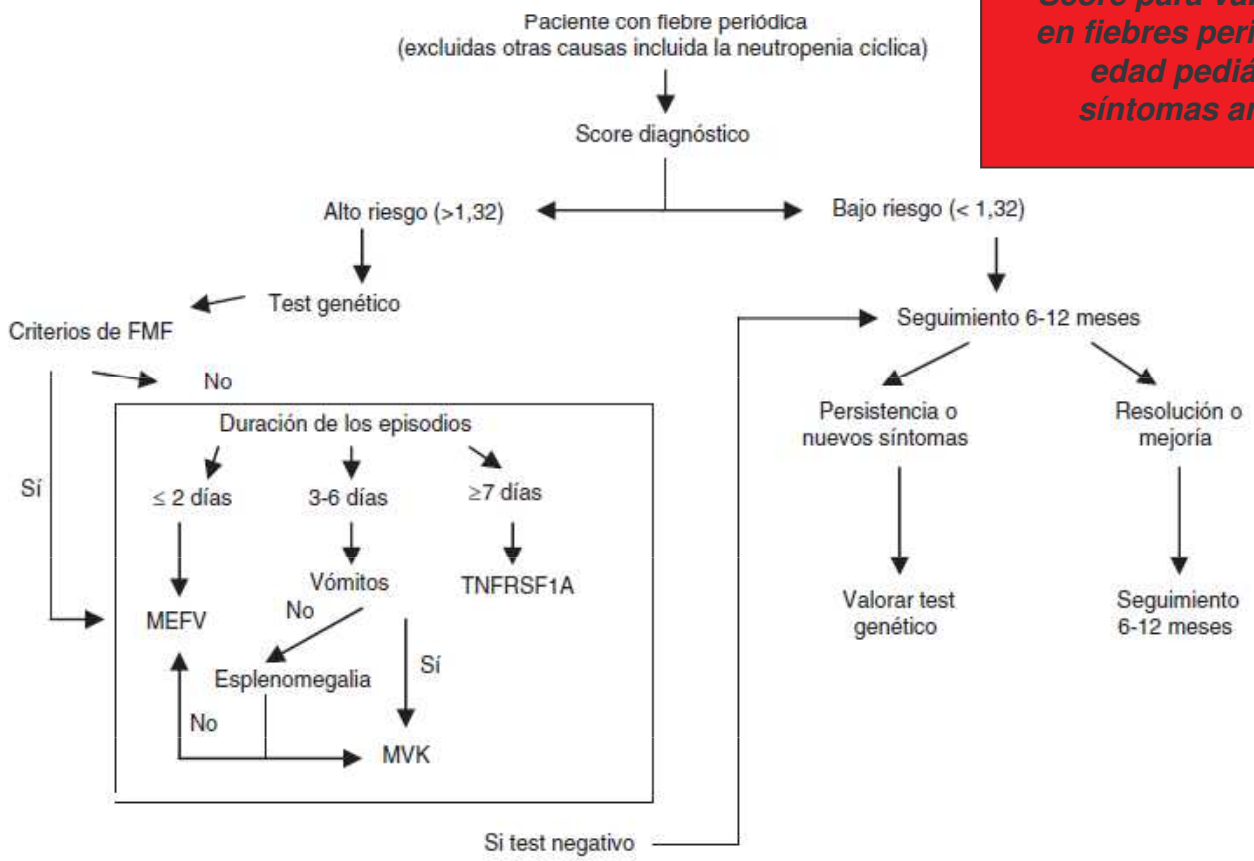
C. Calvo Rey[a,b,*], P. Soler-Palacín[a], R. Merino Muñoz[b], J. Saavedra Lozano[a], J. Antón López[b], J.I. Aróstegui[c], D. Blázquez Gamero[a], A. Martín-Nalda[a], M. Juan[c], M. Méndez[a], R. Piñeiro Perez[a] e I. Calvo[b]

[a] *Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España*
[b] *Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE), España*
[c] *Unidad diagnóstica de Citometria e Inmunodeficiencias, Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomèdico, Hospital Clínic, Barcelona, España*

Score diagnostico de Gaslini (www.printo.it/periodicfever/)

Edad al inicio (meses).
Dolor abdominal: nunca (0), a veces (2), a menudo (2), siempre (3).
Aftosis: nunca (0), a veces (1), a menudo (1), siempre (2).
Dolor torácico: nunca (0), a veces (1), a menudo (1), siempre (1).
Diarrea: nunca (0), a veces (1), a menudo (2), siempre (3).
Historia familiar: si (1), no (0).

Score para valorar estudio genético en fiebres periódicas. Validado para edad pediátrica (inicio de los síntomas antes de los 10 años)



upiip

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Gracias por vuestra atención !

www.upiip.com