

JORNADA DE LA ESTRATEGIA DE enfermedades minoritarias DE LAS ILLES BALEARS

CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES MINORITARIAS

DÍAS 4 Y 5 DE NOVIEMBRE



ORGANIZA:
Servicio de Planificación Sanitaria. Dirección General de
Prestaciones y Farmacia
Servicio de Medicina Interna (Enfermedades Minoritarias) del
Hospital Universitario Son Espases

ILUSTRADO POR LUCÍA BENNASAR BERNAL

Caso Clínico

Lourdes Lajara Villar
Andrea Riaño Pérez

Unitat Malalties Autoimmunes Sistèmiques (UMAS)
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari Son Espases

Caso Clínico

Varón de 19 años

Desde hace 3 semanas **sensación distérmica** precedida de escalofríos de predominio vespertino. **Exantema difuso**, no pruriginoso, junto **dolor** en ambas rodillas, autolimitado.

Exploración:

Adenopatías cervicales y axilares de <1cm rodaderas no dolorosas. No lesiones cutáneas.

Signos Vitales a la llegada:

FC: 107 lat/min. **PA** 117 / 60 mmHg. **T^a:** 37.2 °C.

HEMATOLOGIA

HEMATIMETRIA

HEMOGRAMA

	LEUCOCITOS	↑	18,80 10 ³ /uL
	NEUTROFILOS	↑	86,90 %
	NEUTROFILOS ABSOLUTOS	↑	16,30 10 ³ /uL
	LINFOCITOS	↓	6,57 %
	LINFOCITOS ABSOLUTOS		1,24 10 ³ /uL
	MONOCITOS		5,10 %
	MONOCITOS ABSOLUTOS		0,96 10 ³ /uL
	EOSINOFILOS		1,18 %
	EOSINOFILOS ABSOLUTOS		0,22 10 ³ /uL
	BASOFILOS		0,28 %
	BASOFILOS ABSOLUTOS		0,05 10 ³ /uL
	LDH	↑	580 U/L
	FERRITINA	↑	> 2.000 ng/mL
	PROTEINA C REACTIVA	↑	11,26 mg/dL
	BETA-2MICROGLOBULINA SERICA	↑	3.270 µg/L

Caso Clínico

Varón de 19 años

Desde hace 3 semanas **sensación distérmica** precedida de escalofríos de predominio vespertino. **Exantema difuso**, no pruriginoso, junto **dolor** en ambas rodillas, autolimitado.

Pruebas Complementarias:

Analítica General

Radiología Tórax

Serologías

Hemocultivos

Urocultivo

TAC torax-Abdomen

Artrocentesis Rodilla (*Glu 102, Prot 32, Leu 6240 (95% PMN)*)

Inmunología

Inmunofenotipo

SEROLOGÍA - CARGA VIRAL

SEROLOGÍA		
 VIH-1/VIH-2, AC+AG (DUO) (CLIA)		Negativo
 CITOMEGALOVIRUS, AC IgM (CLIA)		Negativo
 BARTONELLA QUINTANA, AC IgM (IFI)		Negativo
 BARTONELLA HENSELAE, ANTICUERPOS IgG		Negativo
 BARTONELLA HENSELAE, ANTICUERPOS IgM		Negativo
 BARTONELLA QUINTANA, ANTICUERPOS IgG		Negativo
 TOXOPLASMA GONDII, ANTICUERPOS IgG (CLIA)		Negativo (<3 UI/mL)
 VIRUS EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS VCA IgM (CLIA)		NEGATIVO
 CITOMEGALOVIRUS, AC IgG (CLIA)		Presencia de anticuerpos 52 UA
 CITOMEGALOVIRUS, AC IgM (CLIA)		Negativo
 VIRUS EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS ANTI-EBNA IgG (CLIA)		Positivo 153,00 U/mL
 VIRUS EPSTEIN-BARR, ANTICUERPOS VCA IgM (CLIA)		NEGATIVO

Caso Clínico

Biopsia de Piel:

Pustulosis eosinofílica asociada hiperplasia epidérmica con presencia de células disqueratósicas confluentes y sueltas en capas superficiales de la epidermis.

Enfermedad de Still por exclusión, descartado origen infeccioso, enfermedades autoinmunes, y reacciones a fármacos.

Enfermedad de Still del adulto, tras descartar otras causas.
Buena respuesta clínica con corticoides (30mg/12h).

Tratamiento al alta:

- OMEPRAZOL 20MG
- DACORTIN DE 30MG cada 12 horas
- COLCHICINA 1mg/24h
- IBUPROFENO 400MG 1/8 horas (si dolor)
- METOTREXATO

Enfermedad de STILL
Atípico
(por exclusión)

¿Cuál ha sido la evolución?

Reingreso a la 3 semanas por **picos febriles** con **rash cutáneo generalizado**, **dolor torácico** de características **pleuríticas**, **poliartritis** y edemas maleolares bilaterales.

Tratamiento actual:

Omeprazol 20 mg

Prednisona 30 mg/24h

Metotrexato 10mg/semanal

Acfol 5 mg/semanal

Calcium Sandoz

Hidroferol 1 ampolla cada 15 días

ANGIO-TAC: Dentro de la normalidad

ECOCARDIOGRAMA: Función sistólica y diastólica global normal. **Derrame pericárdico ligero.**



¿Cuál ha sido la evolución?

Reingreso a la 3 semanas por **picos febriles** con **rash cutáneo generalizado**, **dolor torácico** de características **pleuríticas**, **poliartritis** y edemas maleolares bilaterales.

HEMOGRAMA			
LEUCOCITOS	↑		33,90 $10^3/uL$
NEUTROFILOS	↑		90,10 %
NEUTROFILOS ABSOLUTOS	↑		30,50 $10^3/uL$
LINFOCITOS	↓		7,75 %
LINFOCITOS ABSOLUTOS			2,59 $10^3/uL$
MONOCITOS	↓		1,22 %
MONOCITOS ABSOLUTOS			0,41 $10^3/uL$
EOSINOFILOS	↓		0,10 %
EOSINOFILOS ABSOLUTOS			0,03 $10^3/uL$
BASOFILOS			0,15 %
BASOFILOS ABSOLUTOS			0,05 $10^3/uL$
PROTEINA C REACTIVA	↑		24,14 mg/dL
DIMERO D	↑		2.305 ng/mL



¿Cuál ha sido la evolución?

Reingreso a la 3 semanas por **picos febriles** con **rash cutáneo generalizado**, **dolor torácico** de características **pleuríticas**, **poliartritis** y edemas maleolares bilaterales.

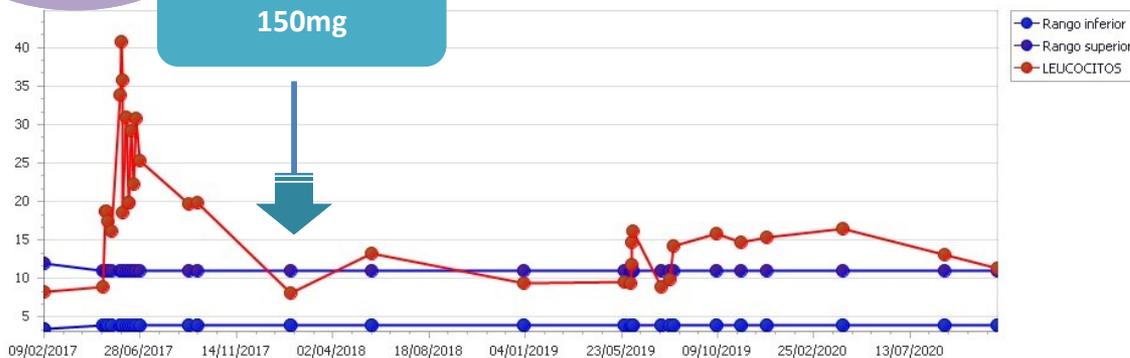
HEMOGRAMA			
LEUCOCITOS	↑		33,90 $10^3/uL$
NEUTROFILOS	↑		90,10 %
NEUTROFILOS ABSOLUTOS	↑		30,50 $10^3/uL$
LINFOCITOS	↓		7,75 %
LINFOCITOS ABSOLUTOS			2,59 $10^3/uL$
MONOCITOS	↓		1,22 %
MONOCITOS ABSOLUTOS			0,41 $10^3/uL$
EOSINOFILOS	↓		0,10 %
EOSINOFILOS ABSOLUTOS			0,03 $10^3/uL$
BASOFILOS			0,15 %
BASOFILOS ABSOLUTOS			0,05 $10^3/uL$
PROTEINA C REACTIVA	↑		24,14 mg/dL
DIMERO D	↑		2.305 ng/mL

PREDNISONA
COLCHICINA
METOTREXATE
TOCILIZUMAB EV
INDOMETACINA
OMEPRAZOL

Anti-IL6R

Anti-IL1b

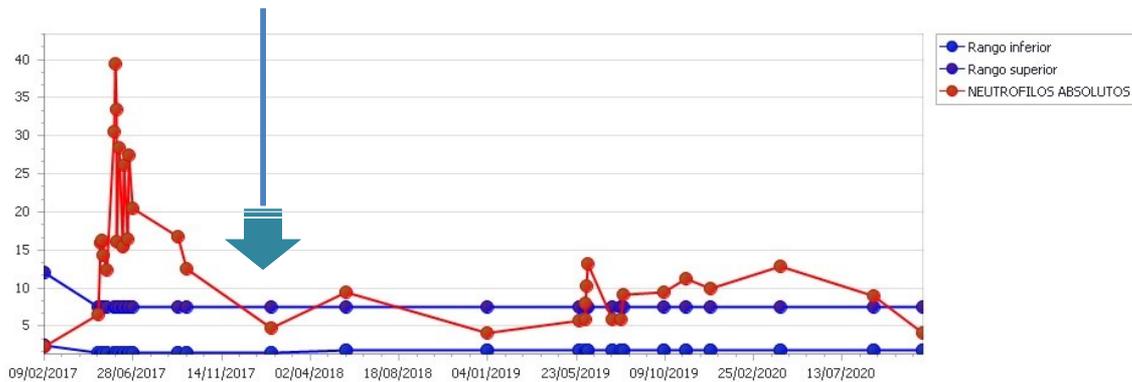
CANAKINUMAB
150mg



Clínica:
Varón 19 años
Fiebre periódica
Rash cutáneo
Artritis
Pleuropericarditis recurrente

Laboratorio:
Patrón Inflamatorio

**Persiste fiebre, dolor articular,
Dolor torácico pleurítico
Astenia y fatiga**



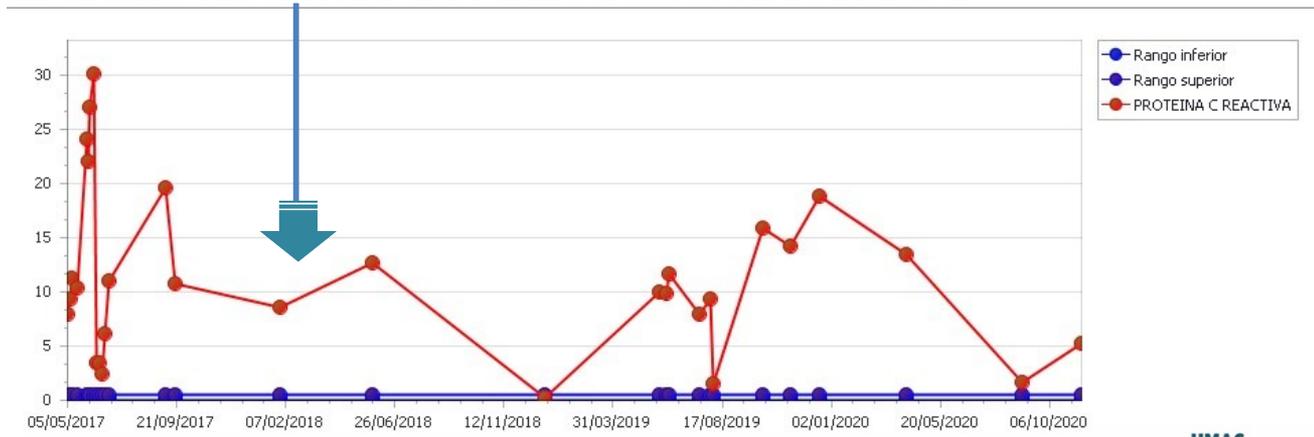
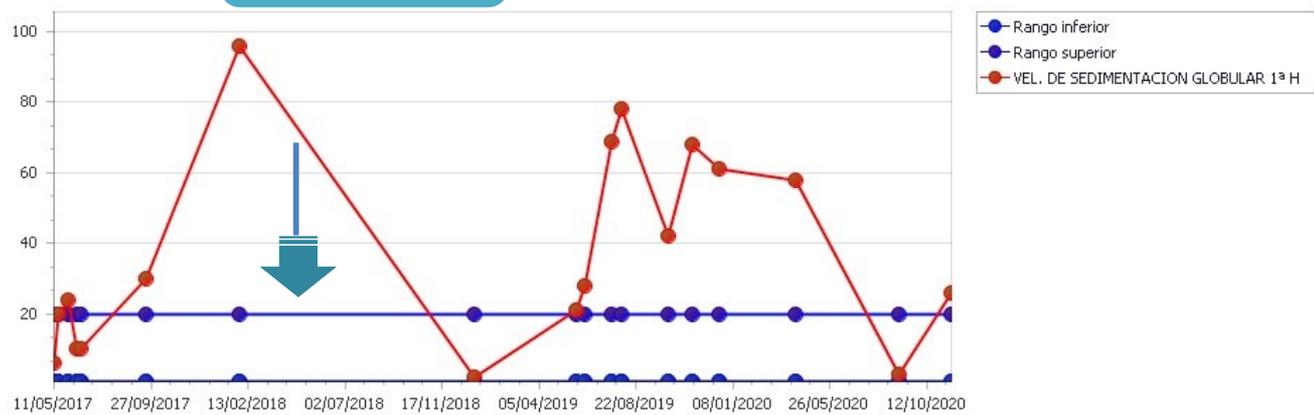
Reacción ALÉRGICA TOCILIZUMAB



**CANAKINUMAB
150mg**

Asintomático
Buena calidad de vida

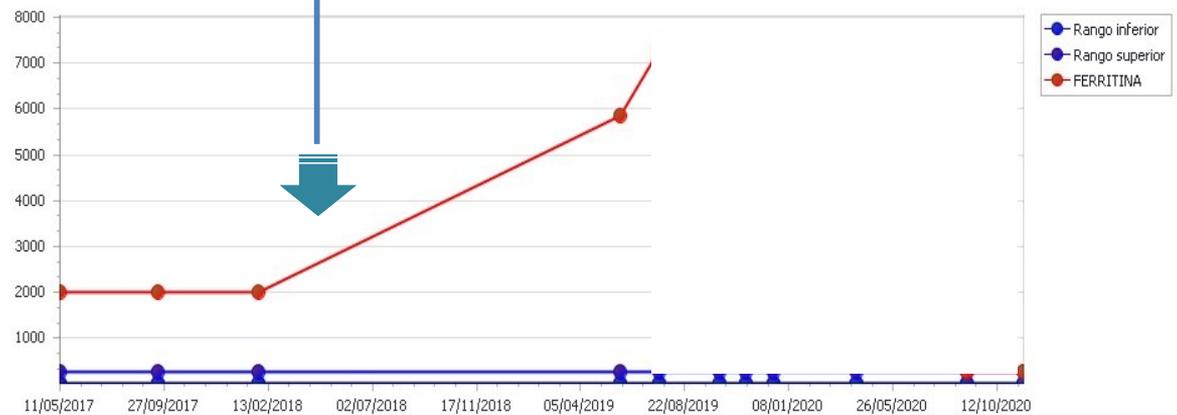
Prednisona 7,5mg
 Colchicina 0,5mg/12h
 Metotrexato 12,5mg
 Canakinumab 150mg



Asintomático
Buena calidad de vida

Prednisona 7,5mg
Colchicina 0,5mg/12h
Metotrexato 12,5mg
Canakinumab 150mg

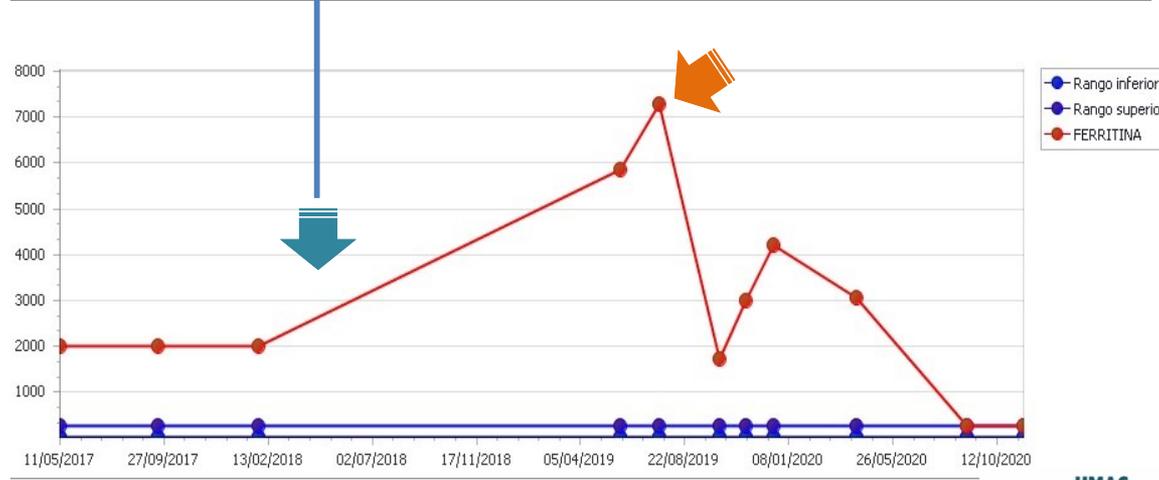
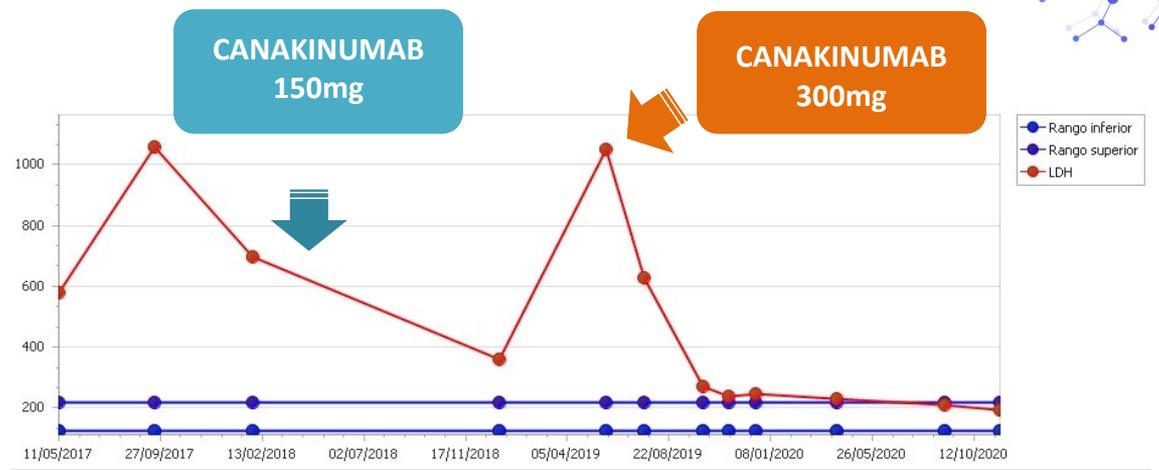
CANAKINUMAB
150mg





Asintomático
Buena calidad de vida

Prednisona 7,5mg
 Colchicina 0,5mg/12h
 Metotrexato 12,5mg
 Canakinumab 150mg



PREGUNTAS....

FÁRMACO

- Estrategia de Tratamiento

REMISIÓN

- Criterios de Remisión

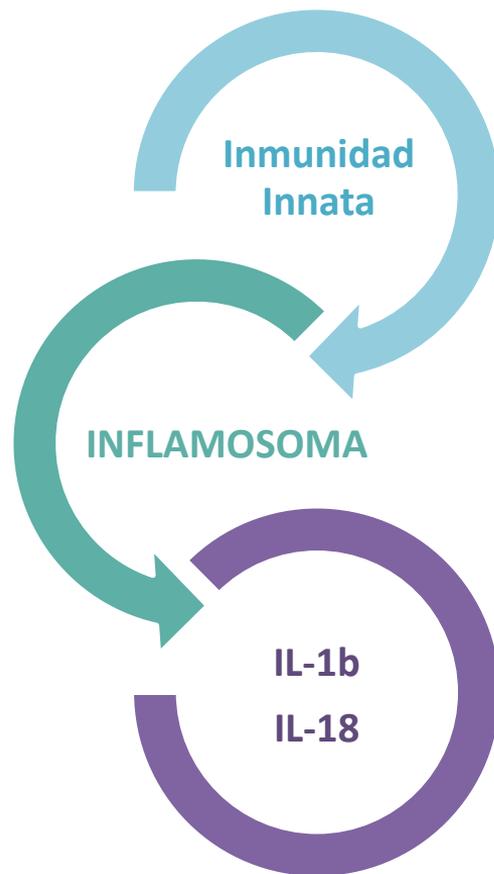
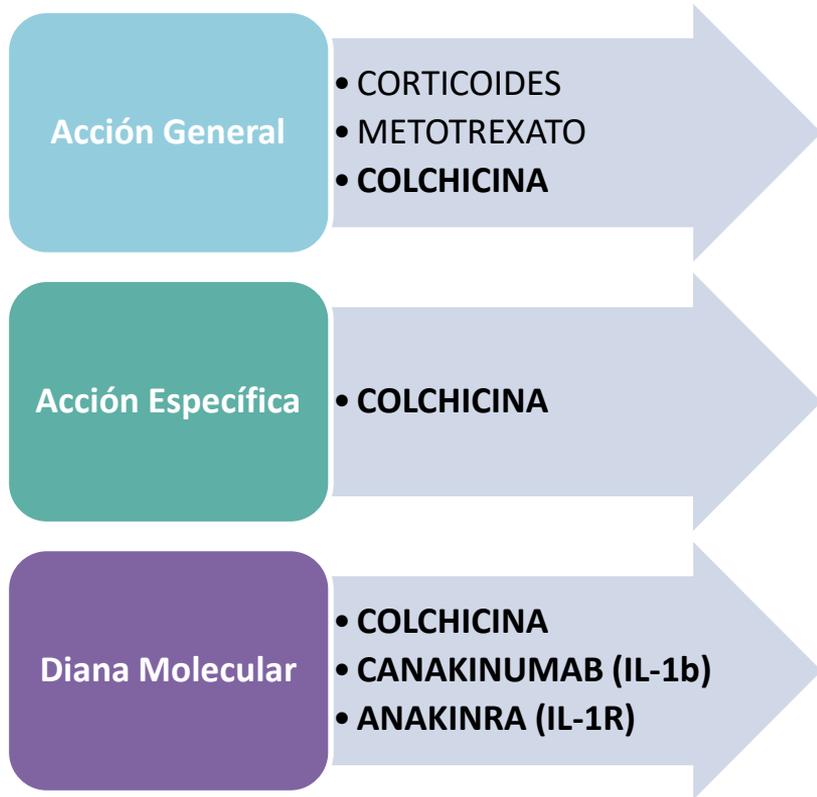
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Evitar los brotes
Evitar desarrollo de daño crónico
Mejorar la Calidad de Vida

TRATAMIENTOS

- Prednisona
- Metotrexato
- Colchicina
- Anti-TNF
- Anti-IL1/IL6

¿Cuál es el Tratamiento?



Inespecífica
Indiferenciadas

Clínica Típica
Mutación (-)

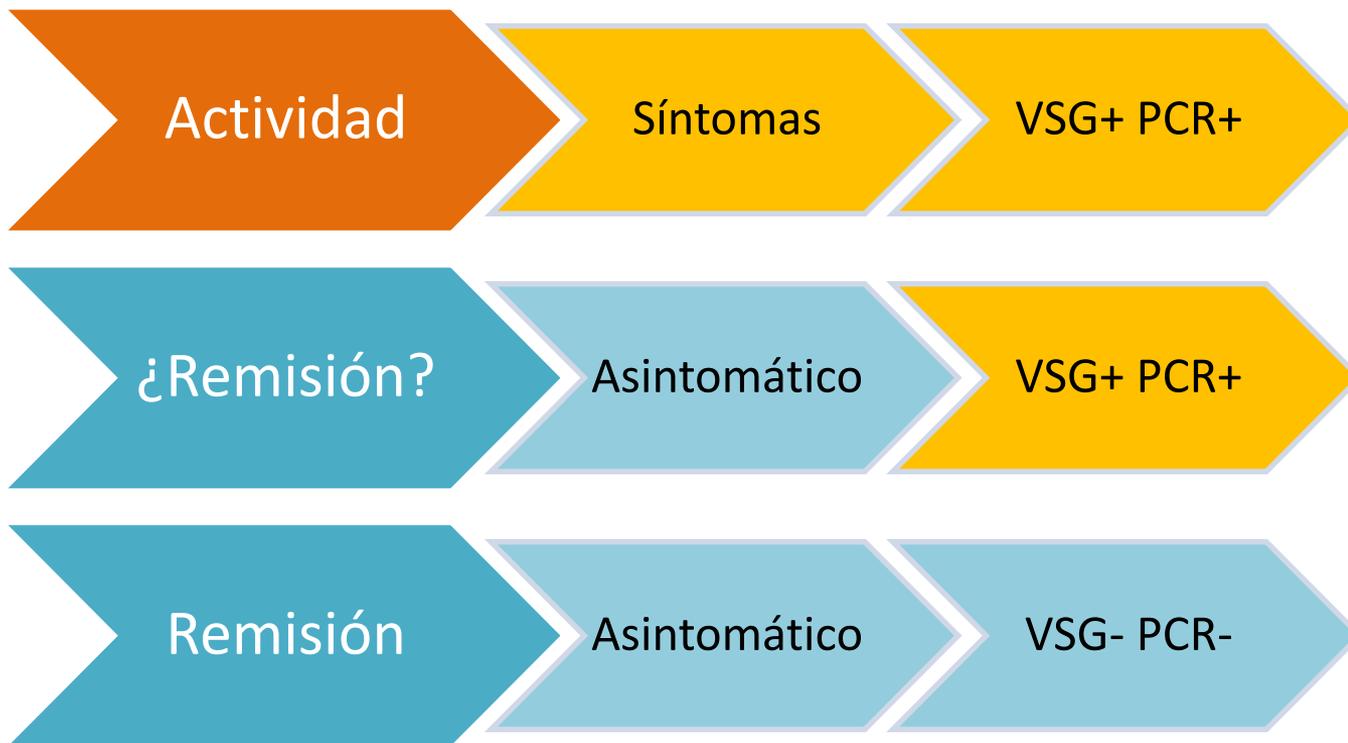
Monogénicas
Enf. Raras



REMISIÓN

- Criterios de Remisión

CRITERIOS de REMISIÓN



Final Core Statements on Colchicine Resistance

Topic	Number	Final Core Statement
Adherence	1	Colchicine is the drug of choice for the treatment of FMF and adherence is a critical issue. For the following statements, it is assumed that the patient is adherent with colchicine treatment
Dose adjustment criteria	2	When utilising colchicine to treat FMF, it is recommended to adjust the dose based on disease activity with the maximal dose in children depending on age (and weight)
Recommended maximum colchicine dose	3	The maximum recommended colchicine dose for the treatment of FMF is between 1-3 mg/d depending on age, limited by signs of toxicity and tolerability
Resistance to colchicine	4	For a patient receiving the MTD of colchicine, resistance to colchicine is defined as ongoing disease activity (as reflected by either recurrent clinical attacks (average one or more attacks per month over a 3-month period), or persistently elevated CRP or SAA in between attacks (depending on what is available locally), in the absence of any other plausible explanation
Inclusion of secondary amyloidosis in definition of colchicine resistance	5	AA amyloidosis develops as a consequence of persistent inflammation, which may be a manifestation of colchicine resistance
Colchicine intolerance	6	Colchicine intolerance, which generally manifests as GI symptoms (such as diarrhoea and nausea), is common and can limit the ability to achieve or maintain the effective dose. Dose-limiting toxicity is rare and may include elevated LFT, leukopenia, azoospermia, and neuromyopathy
Patient QOL and PROs	7	Active disease and intolerance to colchicine affect QOL
	8	The following patient-reported outcomes can be used to guide FMF disease management: <ul style="list-style-type: none"> • Restriction in daily activity • Fatigue and chronic pain • Missed work/school days <ul style="list-style-type: none"> • AIDAI, JAIMAR • Generic QOL measures

Özen S et al. ISSAID 2019. Presentation O08.



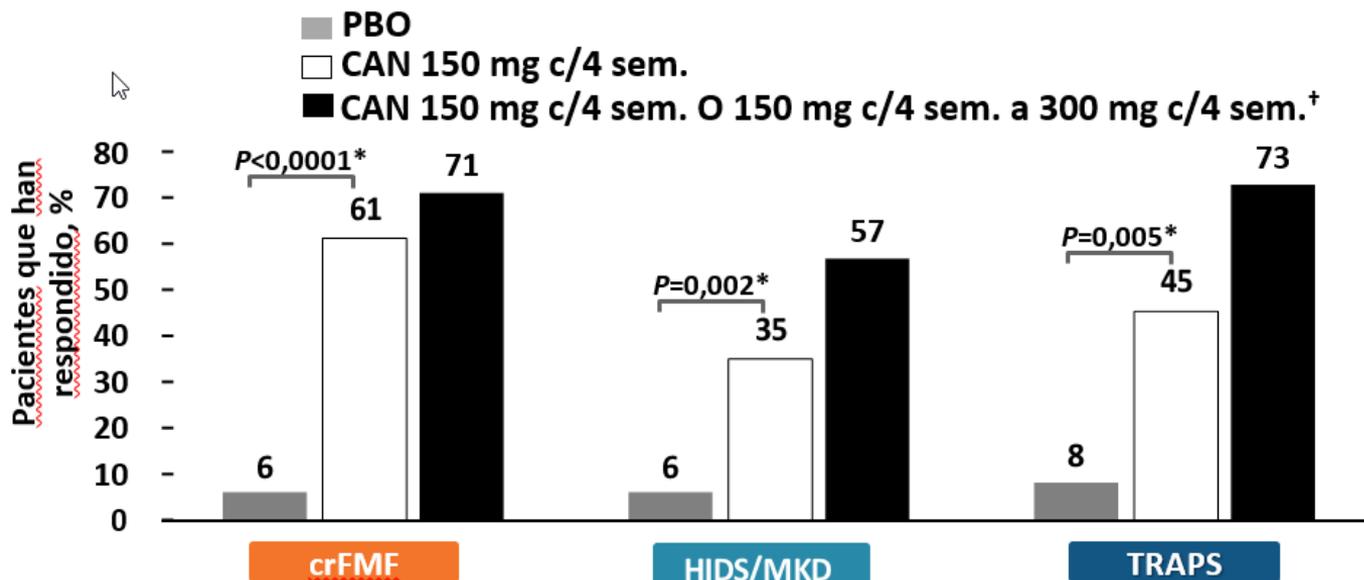
Resistencia a la Colchicina

Para un paciente que reciba la dosis máxima tolerada de colchicina, se define como **resistencia a la colchicina** la persistencia de enfermedad activa, definida como cualquiera de las dos circunstancias:

- **Brotos recurrentes** (media ≥ 1 o más brotes/mes durante periodo de 3 meses)
 -
- **Elevación persistente de PCR o SAA**, en ausencia de motivo o explicación.

Özen S et al. ISSAID 2019.

Resultado principal: Análisis post-hoc con inclusión de pacientes que aumentaron la dosis hasta 300 mg /4 sem.



*Indica significación estadística (unilateral) al nivel de 0,025 según la prueba exacta de Fisher.

†Incluye a pacientes con un aumento de dosificación con ocultación de 150 mg a 300 mg c/4 sem. antes del día 29.
CAN, canakinumab; PBO, placebo; PGA, Evaluación global del médico; c/4 sem., cada 4 semanas

De Benedetti F, et al. *NEJM* 2018;378:1908–19.



Conclusions

- **Patients with crFMF treated with canakinumab at doses ranging from 150 mg q8w to 300 mg q4w maintained a good control of clinical disease activity with highly reduced occurrence of flares during a 72-week treatment period.**
- **To reach control of disease, the dosage of canakinumab was individually adapted during the study, and results showed that required doses varied between individuals.**

Ozen et al., Ann Rheum Dis 2020; 0: 1-8

Gen	HGVSc	HGVSp	Genotipado	⁽¹⁾ Modo herencia	Enfermedad	⁽²⁾ DG Score	⁽³⁾ MAF	Significado Clínico
<i>TNFRSF1A</i>	NM_001065: c.362G>A	NP_001056.1: p.R121Q	Heterocigoto	AD	Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)	0.77	0.01410963	Significado clínic incierto

CONCLUSIONES

No se han detectado variantes patogénicas reportadas previamente en los genes estudiados.

Se ha detectado en heterocigosis en el gen *TNFRSF1A*, de herencia dominante, la variante c.362G>A que origina el cambio de la arginina 121 por glutamina (p.R121Q, equivalente a p.R92Q). Esta variante se considera de significado clínico incierto.

JORNADA DE LA ESTRATEGIA DE enfermedades minoritarias DE LAS ILLES BALEARS

CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES MINORITARIAS

DÍAS 4 Y 5 DE NOVIEMBRE



ORGANIZA:
Servicio de Planificación Sanitaria. Dirección General de
Prestaciones y Farmacia
Servicio de Medicina Interna (Enfermedades Minoritarias) del
Hospital Universitario Son Espases

ILUSTRADO POR LUCÍA BENNASAR BERNAL

GRACIAS

Lourdes Lajara Villar
Andrea Riaño Pérez

Unitat Malalties Autoimmunes Sistèmiques (UMAS)
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari Son Espases