



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos

Filial Córdoba



Por un niño sano
en un mundo mejor



**38° CONGRESO
ARGENTINO
de PEDIATRÍA**

"Desafío, oportunidad y esperanza"



Caso Clínico

Dra. María T. Apaz

Clínica Universitaria Reina Fabiola

Universidad Católica de Córdoba

2017

Caso Clínico

- Edad: 2 años
- Sexo: masculino
- Lugar de Residencia: Prov. de Córdoba
- Sin antecedentes personales ni familiares de relevancia
- MC: Fiebre de más de tres semanas de evolución con dolor y tumefacción de ambas manos

Caso Clínico...continuación

- Al ingreso se constata fiebre 39°, palidez, taquicardia 120 lts/min, regular estado general .
- Fiebre dos picos diarios, rash macropapular en axilas, abdomen y tronco
- Inflamación de codo izquierdo, ambos carpos, segunda articulación MCF derecha, ambas rodillas, tobillo izquierdo, con dolor y limitación en la movilidad articular
- Resto del examen con parámetros normales

Pregunta 1

Cual sería el diagnóstico más probable en este paciente...?

1. Enfermedad onco-hematológico
2. Artritis Idiopática Juvenil, forma sistémica
3. Enfermedad Autoinflamatorias
4. Etiología Infecciosa

Pregunta 1

Cual sería el diagnóstico más probable en este paciente...?

1. Enfermedad onco-hematológico
- 2. Artritis Idiopática Juvenil, forma sistémica**
3. Enfermedad Autoinflamatorias
4. Etiología Infecciosa

Caso Clínico...continuación

● Laboratorio

- GB: 21.000 m³
- Hb: 9,3 gm%
- Hto: 29%
- VSG: 120, 1° h
- PCR: 1/32
- Plaquetas: 554.000 m³
- ANA: (-)
- FR: (-)

● Laboratorio

- TGP: 81
- TGO: 58
- Orina: piuria estéril
- Hipoalbuminemia
- Hiper- γ
- Ferritina: 276ng/ml
(6meses-2años: 4-92)

Rx tórax, Eco-abdominal, ECG, Examen oftalmológico, y Medulograma : normales

Pregunta 2

Considerando el laboratorio referido cual sería el diagnóstico más probable en este paciente...?

1. Enfermedad de Kawasaki
2. Artritis Idiopática Juvenil, forma sistémica
3. Enfermedad Autoinflamatorias
4. Etiología Infecciosa

Pregunta 2

Considerando el laboratorio referido cual sería el diagnóstico más probable en este paciente...?

1. Enfermedad de Kawasaki
- 2. Artritis Idiopática Juvenil, forma sistémica**
3. Enfermedad Autoinflamatorias
4. Etiología Infecciosa



E. de Kawasaki

- ❖ Fiebre: persistente
- ❖ Rash persistente, durante la fase aguda, polimorfo, erupción máculopapular, eritematosa difusa, urticariana, escarlatiniforme
- ❖ Simil a eritrodermia ó eritema multiforme
- ❖ Compromiso de periné e ingle



Rash en AIJs

- ❖ Fiebre en picos
- ❖ Rash evanescente, máculopapular, coincide con los picos de temperatura
- ❖ Tronco, axilas y muslos
- ❖ Artritis persistente

AIJ SISTÉMICA

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO ILAR

- Artritis en una o más articulaciones con/o precedida por **fiebre de al menos 2 semana** de duración, que es cotidiana al menos por 3 días.
- Acompañada por **al menos uno** de lo siguiente:
 - Rash eritematoso, evanescente, no fijo
 - Linfadenopatía generalizada
 - Hepatomegalia y/o esplenomegalia
 - Serositis

AIJ SISTÉMICA

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO ILAR

Exclusión:

- Psoriasis ó una historia de psoriasis en el paciente ó familiar de 1º grado
- Artritis en varón con HLA-B27 positivo
- EA, SEA, EII, uveítis anterior aguda ó una historia de algunos de ellos en un familiar de 1º grado
- La presencia de FR (+)

AIJ COMIENZO SISTÉMICO

Características

AIJ → 5-15% de artritis de la infancia

Pico de incidencia → 1 y 5 años de edad

Sello distintivo → temperatura elevada, 2-3 picos diarios

Rash → >80% de los casos

Sinovitis → 80-90% a la presentación, pero puede aparecer más tarde

Marcadores inflamatorios: VSG, PCR, Ferritina y Dimero-D ↑

SAM → 10-50%

AIJ COMIENZO SISTÉMICO

Características

Hallazgos sistémico únicos

Falta de respuestas a las modalidades de tratamiento tradicional

Pobres resultados a largo plazo

Asociación con ***SAM y Amiloidosis***

EPIDEMIOLOGÍA

- **Incidencia anual**

2-19.5/100,000 niños por año (Noruega)

- **Prevalencia** entre 10-400 casos/100,000

- 10-20 % de los niños con AIJ (EEUU y Europa)

- 50% comienza antes de los 5 años de edad

- Afecta ambos sexos

- Variación estacional < en invierno (*Lindsley'87, Feldman'96*)

Schneider R, Laxer RM. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12:245–71.

Caso Clínico...continuación

Noviembre 2011

Con diagnóstico de AIJ sistémica, se inicia tratamiento con meprednisona 2 mg/kg /día, naproxeno 15 mg/kg/día, Mtx: 7,5 mg/m² , Ácido Fólico: 5mg/sem, terapia física

Enero 2012: Es internado en su lugar de origen por derrame pericárdico leve Grado I  3 pulsos de MPD + AAS

Severo compromiso articular, MTX : 12mg

Evaluación de la respuesta al tratamiento a los 3 meses

Evaluación de respuesta al tratamiento: Criterios de mejoría, ACR pediátrico.

Variables

- Nº de articulaciones con artritis activas.
- Nº de articulaciones con limitación del movimiento.
- Evaluación Global del médico sobre la actividad de la enfermedad (escala visual análoga (VAS de 100 mm))
- Evaluación Global de los padres sobre el bienestar general. (VAS de 100 mm)
- Eritrosedimentación (VSG)
- Capacidad funcional determinada por el índice de incapacidad CHAQ (0-3)

Evaluación de respuesta al tratamiento: criterios de mejoría, ACR pediátrico.

Mejoría: Se considera que el paciente ha respondido a un tratamiento si 3 de las 6 variables han mejorado en un 30% y no más de 1 de las variables ha empeorado en un 30%. (ACRpedi 30).

ACR pedi 50-70-90

Empeoramiento: cuando al menos 3 de las 6 variables de respuesta han empeorado en el 30% o mas, con una mejoría en solo una de las 6 variables del 30% o mas

Inicia Mtx: 12,5; 25/11/2011 + esteroides 2mg/Kg

| Variables | Basal | 3ms con Mtx | ACR 20 |
|----------------------------------|--------------|--------------------|---------------|
| N° artic activas | 34 | 45 | 32,35 |
| N° artic limitadas | 34 | 40 | 17,65 |
| VAS global del médico (100mm) | 100 | 80 | 20,00 |
| VAS global de los padres (100mm) | 100 | 80 | 20,00 |
| VSG | 102 | 45 | 55,88 |
| Cap Funcional (CHAQ: 0-3) | 2,5 | 1,87 | 25,20 |

Preguntas 3

1. Continuaría con igual tratamiento
2. Ajustar la dosis de corticoides
3. Aumenta la dosis de Mtx
4. Buscar otra posibilidades terapéuticas

Preguntas 3

1. Continuaría con igual tratamiento
2. Ajustar la dosis de corticoides
3. Aumenta la dosis de Mtx
- 4. Buscar otra posibilidades terapéuticas**

Febrero 2012:

Se inicia tratamiento con **Etanercept** 0,4mg/Kg, 2v/sem.

A los 45 días comienza a notar cambios, sin fiebre ni rash.

Menor número de articulaciones con actividad y limitadas.

Se mantiene durante 1 año, con reducción de la dosis de esteroides, continuando con Mtx 12,5 mg/sem .

Plaquetas: 680.000

VSG: 53

PCR: +++

Hb: 9,6

Gammaglob: 2,16

TGP: 9

TGO: 10

Orina: normal

Agosto 2012, 6 ms con Etanercept

| Variables | Basal | 6ms con Etanercept | ACR 50 |
|----------------------------------|-------|--------------------|--------------|
| N° artic activas | 45 | 20 | 55,56 |
| N° artic limitadas | 40 | 20 | 50,00 |
| VAS global del médico (100mm) | 80 | 40 | 50 |
| VAS global de los padres (100mm) | 80 | 50 | 37,50 |
| VSG | 45 | 20 | 55,56 |
| Cap Funcional (CHAQ: 0-3) | 1,875 | 0,875 | 53,33 |

Febrero 2013:

Sin signos de actividad sistémica ni articular.
Realiza todas las actividades, anda en bicicleta.
Rehabilitación 3 veces por semana

Ex Oftalmológico: normal

Hb: 10.9, Hto: 34.9, plaquetas: 412.000, VSG: 10, Colesterol:
150mg%, hasta 200,

HDL: 57 mg% (>30), LDL: 81mg% (<150), Triglicéridos: 61mg% (hasta
150).

Tratamiento:

Etanercept 4mg/kg, 2v/s +Mtx: 7,5mg/sem + Esteroides: 1,5 mg/Kg

Permanece asintomático durante 11 meses

Enero 2014

Nuevamente actividad sistémica y articular

Rigidez matinal de +2 hora de duración, fiebre diaria, rash, compromiso poliarticular severo que compromete casi todas las articulaciones, con edema, sensibilidad, dolor y reducción de la movilidad, no camina, no desarrolla ninguna actividad.

Laboratorio revela inflamación sistémica importante con anemia, trombocitosis e hiperferritinemia

VSG: 91,

PCR: +++,

TGO: 24, TGP: 18, Fosf Alcalina: 249, Colesterol: 170mg%, HDL: 65 mg%, LDH: 91 mg%, Creatinina: 0.57 mg%,

Tratamiento: Etanercept 4 mg/kg, 2v/s, sc + Corticoides 2mg/kg, Mtx: 12mg/sem, Acido Fólico.

Eco-Power Doppler de ambas muñecas y ambas rodillas

Ambos muñecas: Signos de Sinovitis sobre los compartimentos radio-carpianos y carpo-metacarpianos, caracterizados por la presencia de derrame articular asociado a un marcado engrosamiento difuso de vellosidades sinoviales, las cuales se presentan hiperémicas al examen Power Doppler color

Ambas rodillas: Signos de sinovitis caracterizados por la presencia de derrame articular asociado a un marcado engrosamiento difuso de vellosidades sinoviales, las cuales se presenta hiperémicas al examen Power Doppler color.

Preguntas 4

Como explica la falta de respuesta al tratamiento ?

1. Dosis insuficiente de Etanercept
2. Refractario a Etanercept
3. Aumenta la dosis de esteroides
4. Buscar otra posibilidades terapéuticas

Preguntas 4

Como explica la falta de respuesta al tratamiento ?

1. Dosis insuficiente de Etanercept
2. Refractario a Etanercept
3. Aumenta la dosis de esteroides
- 4. Buscar otra posibilidades terapéuticas**

Marzo 2014

Se inicia tratamiento con **Canakinumab** (anticuerpo monoclonal totalmente humanizado), 150mg, sc mensual

Mtx se suspende por intolerancia

Descenso de la dosis de los corticoides

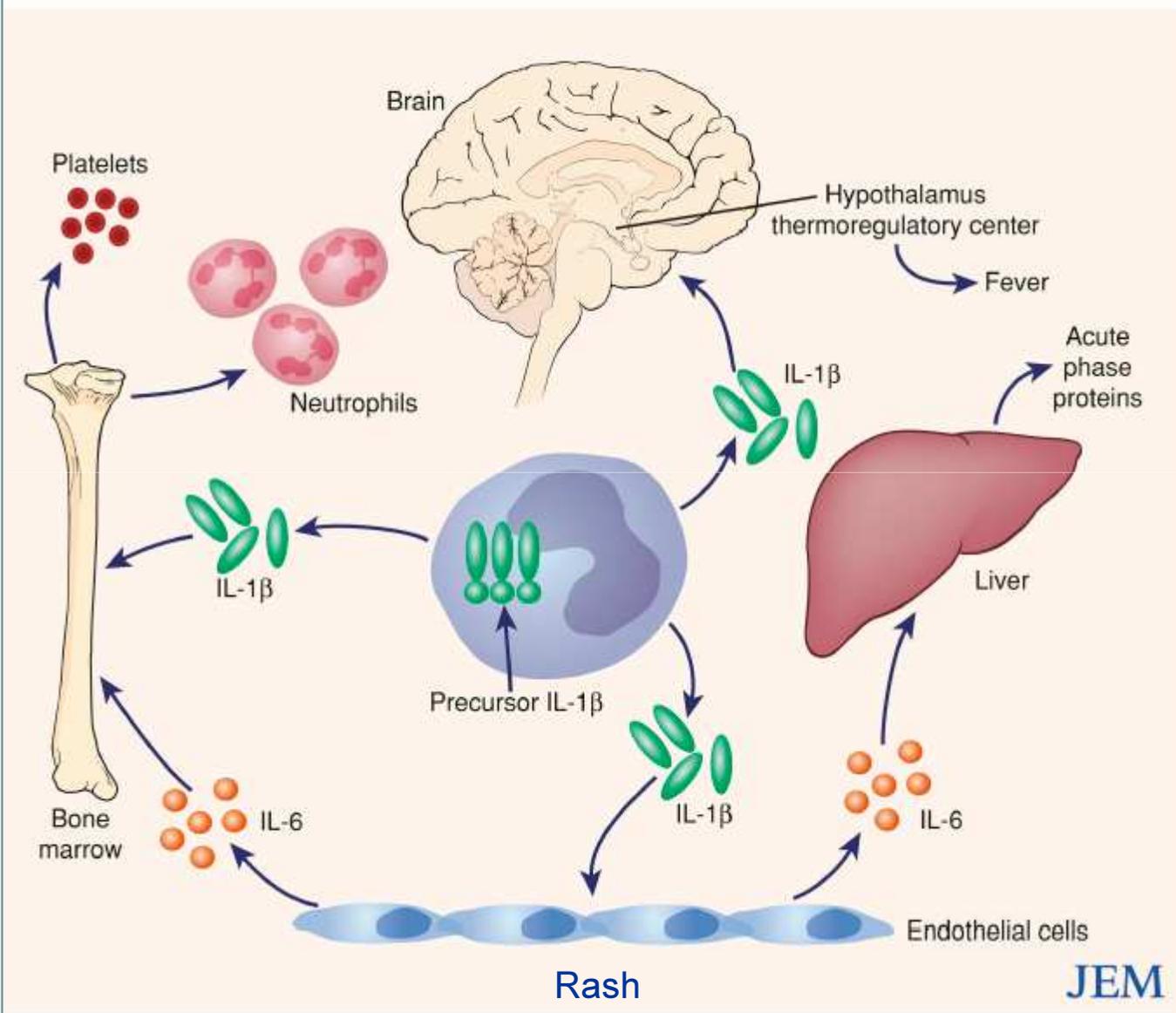
Muy buena evolución clínica, no presenta síntomas sistémicos y reducción del número de articulaciones comprometidas

Control a los tres meses:

Estando con Etanercept + esteroides, lo basal, comienza con Canakinumab

| Variables | Basal marzo 2014 | 3 ms con Canakinumab | ACR 70 |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------|
| N° artic activas | 45 | 5 | 88,89 |
| N° artic limitadas | 40 | 20 | 50 |
| VAS global del médico (100mm) | 100 | 20 | 80 |
| VAS global de los padres (100mm) | 100 | 20 | 80 |
| VSG | 120 | 45 | 62,5 |
| Cap Funcional (CHAQ: 0-3) | 2,05 | 0,25 | 87,80 |

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE IL-1 β



CITOQUINAS EN AIJs

Fiebre

Rash

Anemia

Hipergammaglobulinemia

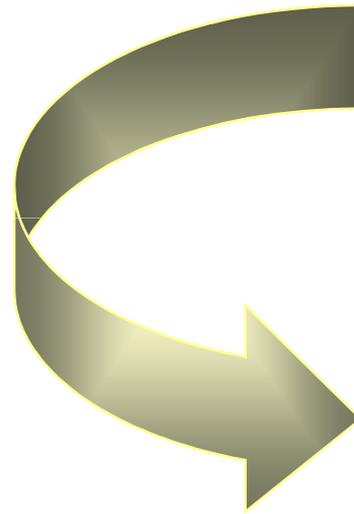
Hipoalbuminemia

VSG, PCR ↑

Fibrinógeno

Trombocitosis

SAA

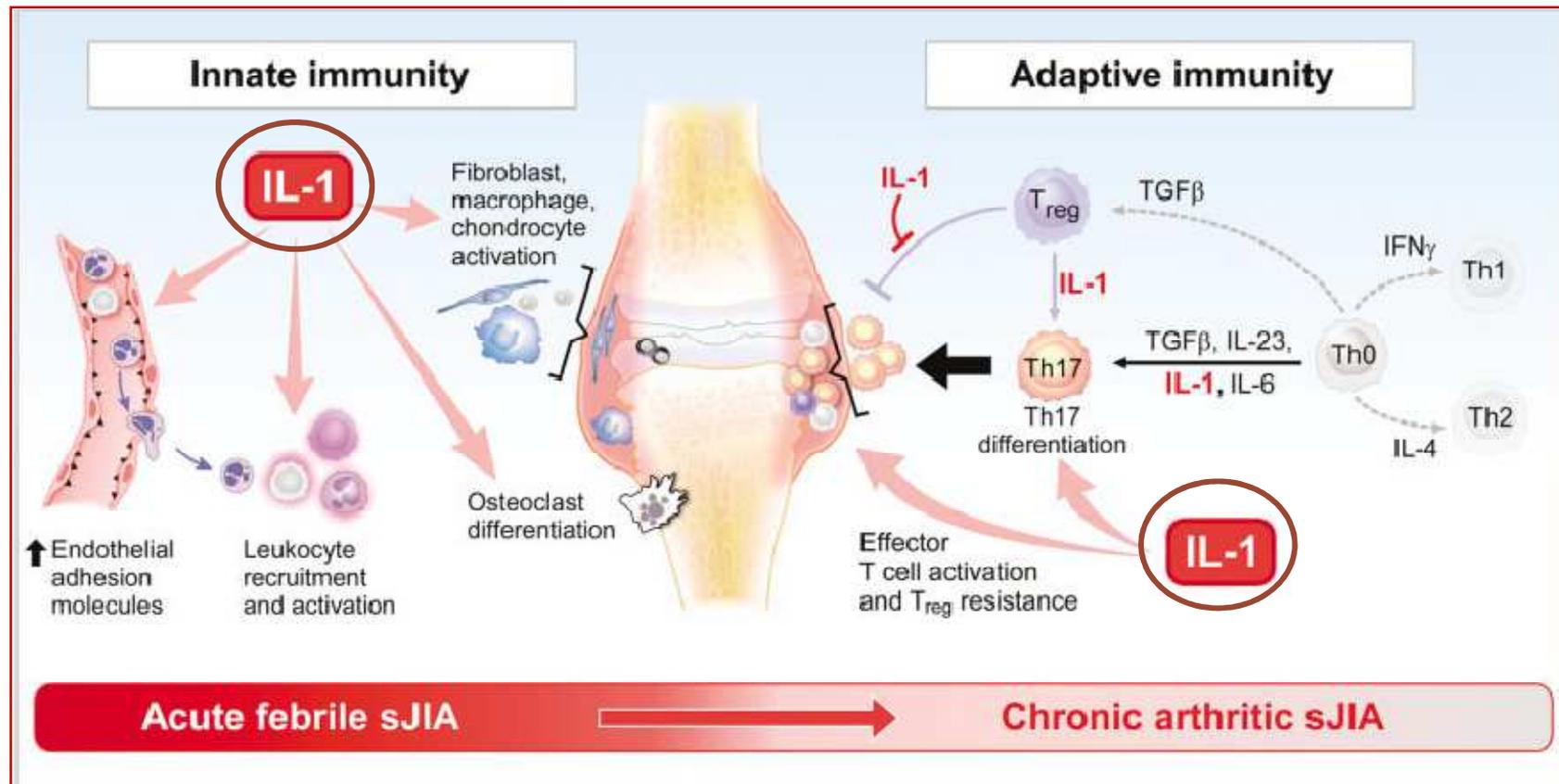


IL-1

IL-6 ↑

FNT- α <

Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis?



Modelo bifásico → define la evolución biológica de la artritis en AIJs

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJs) PATOGENÉISIS

Innate versus Adaptive Autoimmunity. *Adapted from Beutler: Nature 2004;430:257–63.*

• Adaptive

- **Pathogenic cells:**
 - T cells, B cells
- **Mechanism:**
 - Failure of peripheral or central T cells tolerance to self-antigenms
- **Other features:**
 - Autoantibodies
 - Autoreactive T cells (Th1/Th2)
 - HLA class II associations
- **Examples:** Graves diseases, Lupus

• Innate

- **Pathogenic cells:**
 - Monocytes, Microphages, Granulocytes, NK cells
 - **Mechanism:**
 - Aberrant sensor activation or failure of inhibitory mechanisms
 - **Other features:**
 - No Autoantibodies
 - No Autoreactive T cells
 - No HLA Class II associations
 - **Examples:** autoinflammatory syndromes (FMF, NOMID, MWS, FCU, TRAPS)
- Systematic JIA?**

Rol del sistema inmune adaptativo en AIJs es limitado ≠ otros tipos de AIJ

La participación de la Inmunidad Innata es más importante en la patogénesis de la AIJs

Las principales Cs efectoras son los monocitos y neutrófilos más que los linfocitos

EDITORIALS

A New Era in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Christy Sandborg, M.D., and Elizabeth D. Mellins, M.D.

N Engl J Med 2012;367:2385-95.

Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Fabrizio De Benedetti, M.D., Ph.D., Hermine I. Brunner, M.D.,
Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H., Andrew Kenwright, B.Sc.,

Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H., Hermine I. Brunner, M.D., Pierre Quartier, M.D.,
Tamás Constantin, M.D., Nico Wulffraat, M.D., Gerd Horneff, M.D., Riva Brik, M.D.,

Conclusiones

1. AIJ-S es de difícil diagnóstico, pero ***es crucial hacer el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y la derivación oportuna.***
2. El manejo de los pacientes con AIJs ha mejorado en los últimos 15 años debido a la introducción de los agentes biológicos
3. Si el paciente no es tratado puede conducir a serias ***complicaciones, tales como SAM, falla en el crecimiento, osteoporosis, amiloidosis***
4. El tratamiento actual para formas severas sigue siendo insatisfactorio
5. La investigaciones a cerca de la patogénesis de la enfermedad ayudarán al desarrollo de tratamientos más apropiados.



Muchas Gracias

Clínica Universitaria Reina Fabiola