

# Niña con enfermedad autoinflamatoria

## A girl with autoinflammatory disease

Adolfo Blanco<sup>1</sup>, Marcela Ordoñez<sup>1</sup>, Vanesa Furlotti<sup>1</sup>, María Pautaso<sup>1</sup>

### Resumen

Presentamos una niña con síndrome autoinflamatorio compatible con fiebre mediterránea familiar (FMF). Comenzó con síntomas típicos de este cuadro nosológico a los 2 años de edad y el diagnóstico se realizó a los 7 años luego de observarse una respuesta significativa a la colchicina. Para mantener el control sintomático adecuado se necesitaron dosis crecientes de colchicina hasta alcanzar dosis máximas que produjeron síntomas de intoxicación por colchicina en dos oportunidades. Dichos eventos defendieron la indicación de uno de los agentes biológicos (canakinumab) anti-IL-1 $\beta$ , el cual, concordando con la literatura actual, resultó efectivo en el control sintomático, permitió descender las dosis de colchicina y demostró no presentar efectos adversos hasta el presente.

**Palabras clave:** autoinflamación, FMF, infancia, colchicina, canakinumab.

### Abstract

We present a girl with autoinflammatory syndrome compatible with familial Mediterranean fever (FMF). She began with typical symptoms of this nosological condition at the age of 2, and the diagnosis was made at 7 years old after a significant response to colchicine was observed. To maintain adequate symptomatic control, increasing doses of colchicine were needed until reaching maximum doses that produced symptoms of colchicine poisoning on two occasions. These events defended the indication of one of the anti-IL-1 $\beta$  biological agents (canakinumab), which, consistent with current literature, was effective in symptomatic control, allowed colchicine doses to be lowered and demonstrated no adverse effects to date.

**Key words:** autoinflammation, FMF, infancy, colchicine, canakinumab.

*Alergia e Inmunología Clínica* 2023;42(2):49-50

### Introducción

De todas las enfermedades autoinflamatorias, las más frecuentes son las que involucran alteraciones que conducen a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada por la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-1 $\beta$ . Dentro de este grupo, la más frecuente es la fiebre mediterránea familiar ligada a mutaciones del gen *MEFV*. Aunque común (1:500-1000) en algunas poblaciones vecinas al Mar Mediterráneo, es importante considerar este diagnóstico en nuestro medio, poblado con muchos descendientes de aquella zona geográfica. Sospechar su presencia contribuye a evitar el retraso diagnóstico.

El diagnóstico tardío implica también el retraso terapéutico con consecuencias negativas para estos pacientes. Es nuestro objetivo concientizar a la comunidad médica local sobre la existencia de este síndrome autoinflamatorio.

### Caso clínico

La paciente JV nació el 09 de junio de 2010 a término, con peso adecuado y sin complicaciones. Tuvo desarrollo y crecimiento normales, sin patología relevante en sus dos primeros años de vida. A esa edad estuvo internada en el Hospital de Niños de Córdoba con diagnóstico de artritis *versus* celu-

litis de rodilla derecha. El cuadro al ingreso revelaba fiebre, reactantes de fase aguda elevados, edema en rodilla derecha con inflamación (tétrada de Celso) compatibles con celulitis o artritis bacteriana. Recibió antibioticoterapia empírica, no se constató derrame articular, y no hubo desarrollo de bacterias en muestras de piel y sangre. Desde ese momento, relata su madre, se hicieron muy frecuentes los cuadros febriles, el intenso decaimiento, las erupciones en piel diagnosticadas en guardias como urticarias, los dolores articulares y abdominales. La repetición de los cuadros febriles y manifestaciones articulares condujo a la interconsulta con el Servicio de Reumatología Infantil.

Se investigó toda la batería de pesquisa de enfermedades reumatológicas y autoinmunes, las cuales fueron consistentemente negativas. Se descartó patología oncológica. La mejoría de su sintomatología ante la administración de corticoides, la falta de respuesta de los procesos febriles a la antibioticoterapia empírica, la ausencia de infecciones piógenas y la exclusión de enfermedades autoinmunes, condujeron a la valoración por el servicio de Alergia e Inmunología cuando JV tenía 7 años de edad.

Recibimos una paciente con adecuado crecimiento y desarrollo, con estigmas de síndrome de Cushing exógeno debido a corticoterapia sistémica frecuente. El intenso decaimiento casi persistente, sus frecuentes episodios febriles, dolores articulares, erupciones urticarianas y dolores abdominales la obligaban a períodos de reposo frecuentes y prolongados con una afectación marcada de su calidad de vida. Ante la sospecha de un síndrome autoinflamatorio, siendo la fiebre mediterránea familiar (FMF) el más frecuente de ellos<sup>1</sup>, se le indica colchicina oral<sup>2-4</sup> a dosis inicial 0,5 mg cada 12 hs, con una respuesta inmediata y significativa de su sintomatología. La dosis de colchicina en niños se correla-

1. Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Misericordia Nuevo Siglo

Correspondencia: Adolfo Blanco. [adolfoxbla@yahoo.com](mailto:adolfoxbla@yahoo.com)

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 10/11/2023 | Aceptado: 27/11/2023

cióna mejor con la superficie corporal (1,03 mg/m<sup>2</sup>/día)<sup>5</sup>. El cuadro clínico descrito y la respuesta significativa al tratamiento configuran los criterios para el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar según Tel Hashomer<sup>6</sup>, validados para la población pediátrica por Yalçinkaya-Özen<sup>7</sup>.

La pesquisa genética del gen *MEFV* en esta paciente fue negativa, pero esto no descarta el diagnóstico del mencionado síndrome ya que en aproximadamente un 30% de estos pacientes no se demuestra la variante genética patogénica<sup>8</sup>. Para mantener la mejoría sintomática fue necesario incrementar progresivamente las dosis de colchicina hasta un máximo de 1,5 mg cada 12 hs. Con esas dosis la niña presentó dos episodios compatibles con intoxicación por colchicina, a saber; aumento de transaminasas y diarrea que revierten al suspender. Es relevante informar que las sustancias que interfieren con el citocromo P450 deben evitarse durante el consumo de colchicina. La falta de respuesta a dosis estándar de colchicina sumado a la toxicidad por alta dosis justificaron la indicación de canakinumab, un anticuerpo monoclonal 100% humanizado anti-IL-1 $\beta$ . Cabe destacar que tanto la terapia con colchicina como con canakinumab previenen el daño renal por depósito de sustancia amiloide en FMF<sup>9</sup>.

El canakinumab ha resultado ser eficaz<sup>10</sup> y seguro<sup>11</sup> en niños con FMF. Se descartó tuberculosis u otra infección crónica previo al inicio del tratamiento. La dosis inicial fue de 150 mg (paciente con peso mayor a 40 kg) colocada el 16 de diciembre de 2022. Luego de una semana de la primera dosis y sin respuesta clínica, manteniendo el tratamiento con col-

chicina, se colocó una segunda dosis de 150 mg de canakinumab presentando una franca mejoría de los síntomas. En adelante los familiares refieren que el efecto del canakinumab comienza a “perdersse” aproximadamente luego de 20 días de colocada la dosis. Desde el inicio del biológico se redujo la dosis de colchicina un 50%.

La calidad de vida de JV ha mejorado significativamente. Puede asistir al colegio con regularidad y realizar sus actividades preferidas como tocar el violín. Previo al tratamiento el intenso decaimiento le imposibilitaba sostener dicho instrumento musical por el tiempo necesario. Hasta el presente no hemos observado aumento en el número de infecciones ni otra afectación bioquímica, situaciones relacionadas como efectos adversos probables del canakinumab.

## Discusión

El diagnóstico de FMF se basó en criterios clínicos. Uno de los criterios fue la respuesta a la colchicina. Su empleo en niños está respaldado por amplia bibliografía. La colchicina presenta un índice terapéutico/tóxico muy estrecho<sup>12</sup>. Esto obliga a una estricta vigilancia del niño durante su tratamiento. La intoxicación por colchicina puede ser muy grave, incluso mortal, no es dializable. Los casos resistentes o parcialmente resistentes se benefician de los nuevos medicamentos biológicos como el anti-IL-1 $\beta$ . Canakinumab permite dosis cada 20 a 30 días y ha mostrado ser seguro y efectivo en niños. Pudimos verificar ambas situaciones en nuestra paciente.

## Bibliografía

1. Tilmann Kallinich, Dieter Haffner, Tim Niehues, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474.
2. Tatjana Welzel, Anna L. Wildermuth, Norbert Deschner, Susanne M. Benseler, Jasmin B. Kuemmerle-Deschner. Colchicine - an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Sep 14;19(1):142.
3. Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA, Hijazi Z. Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). *J Pediatr.* 1990;116:997-999.
4. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl.* 1992;35:1-9.
5. Knieper A-M, Klotsche J, Lainka E, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology* 2017;56:1597-1606.
6. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34:973-977.
7. Demirkaya E, Saglam C, Turker T, et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *J. Rheumatol.* 2016;43:154-160.
8. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635-641.
9. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The Efficacy of Canakinumab in the Treatment of a Patient with Familial Mediterranean Fever and Longstanding Destructive Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:1347-1348.
10. Özge Başaran, Nermin Uncu, Banu Acar Çelikel, Aysel Taktak, Gökçe Gür, Nilgun Cakar. Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever: An Experience of Pediatric Patients. *Mod Rheumatol.* 2015;25:621-624.
11. Seza Ozen, Eldad Ben-Cherit, Ivan Foeldvari, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1362-1369.
12. Maddalena Lancieri, Marta Bustaffa, Serena Palmeri, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:9584.