



**PFAPA, Kawasaki y una pizca de eritema nodoso...
¿Demasiado cerca de las enfermedades infecciosas?**

Jornada de Reumatología Pediátrica

Reumatología para todos los públicos.

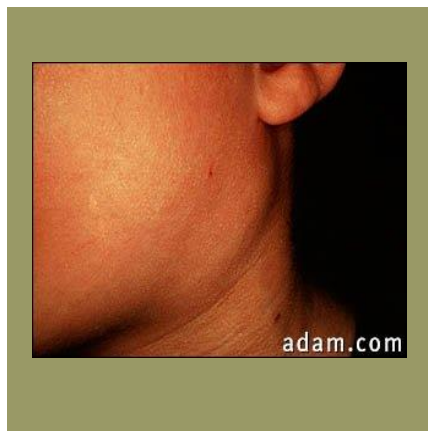
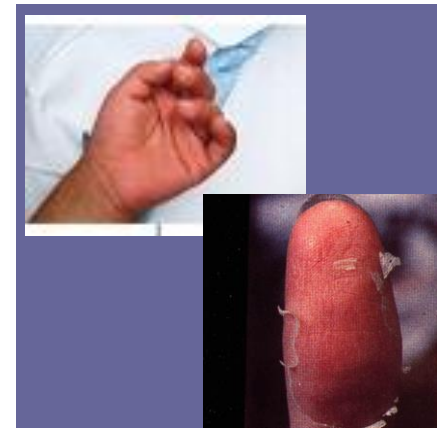
Cristina Calvo



Hospital Universitario La Paz
Hospital de Cantoblanco
Hospital Carlos III



KAWA - RACE



Presentación del proyecto KAWA-RACE

Dra Cristina Calvo
SERPE 2017
24 noviembre 2017



a coruña
23/25 noviembre



Enfermedad de Kawasaki (EK)

- ➔ La EK es una vasculitis aguda autolimitada de la infancia, de mecanismo desconocido ¿Origen infeccioso?.
- ➔ Afecta vasos de pequeño y mediano calibre.
- ➔ Causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en Japón y Norteamérica. Escasos datos en España.
 - Japón 265/100.000 en niños menores de 5 años.
 - EE. UU 17.1/100.000 y en el Reino Unido de 8.1/100.000 en <5 a
 - Cataluña 3.5-8/100.000 (2004-2013). **España?**
- ➔ El daño permanente a las arterias coronarias ocurre hasta en un 20-25% en pacientes no tratados

EK Tratamiento

- ➔ Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)/Aspirina (AAS).
- ➔ El riesgo de desarrollar aneurismas coronarios disminuye desde 20-25% a inferior al 5% si se administra precoz.
- ➔ En no respondedores la asociación de corticoides puede ser eficaz.
- ➔ Otras opciones terapéuticas infliximab, ciclofosfamida, anakinra y etanercept.

Controversias en EK

Etiología y Diagnóstico

1. EK e infecciones
2. EK atípico o incompleto
3. ¿Factores de riesgo de mala respuesta o de desarrollo de aneurismas?

Tratamiento

1. ¿Tratamiento con corticoides?
2. ¿Tratamiento con biológicos?

EK escores de resistencia a IGIV

Table 3 Scoring systems for predicting IVIG resistance

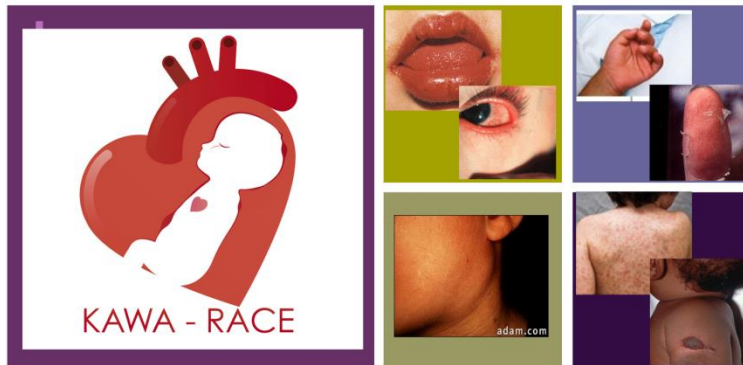
	EGAMI ⁴⁹	KOBAYASHI ⁴⁷	SANO ⁵⁰
	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 days of illness (1 point) ALT >100 U/L (1 point) ≤300 ×10⁹/L platelets (1 point) CRP ≥8 mg/dL (1 point) Age ≤6 months (2 points) 	<ul style="list-style-type: none"> Na ≤133 (2 points) ≤4 days of illness (2 points) ALT ≥ 100 U/L (1 point) ≤300×10⁹ /L platelets (1 point) CRP ≥10 mg/dL (1 point) Age ≤12 months (1 point) ≥80% neutrophils (2 points) 	<ul style="list-style-type: none"> Total bilirubin ≥0.9 mg/dl (1 point) AST ≥200 U/L (1 point) CRP ≥7 mg/dL (1 point)
High risk	≥3 points	≥5 points	≥2 points
<i>Test performance in Japanese vs non-Japanese</i>			
Japanese cases			
Sensitivity (%)	78	86	77
Specificity (%)	76	67	86
Non-Japanese cases ⁵¹			
Sensitivity (%)	42	33	40
Specificity (%)	85	87	85

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; IVIG, intravenous immunoglobulin.^{47 49-51}

EK Intentando dar respuestas..



Kawa-Race: datos nacionales



Consenso de manejo de EK (SCEPCC, SEIP, SERPE)



Criterios EK completo*

Fiebre de 5 días

1. Alteraciones
2. Inyección conjuntival
3. Erupción
4. Edema periorbitario
5. Linfocitosis



Inyección conjuntival bilateral

EK Criterios analíticos

Apoyan el diagnóstico:

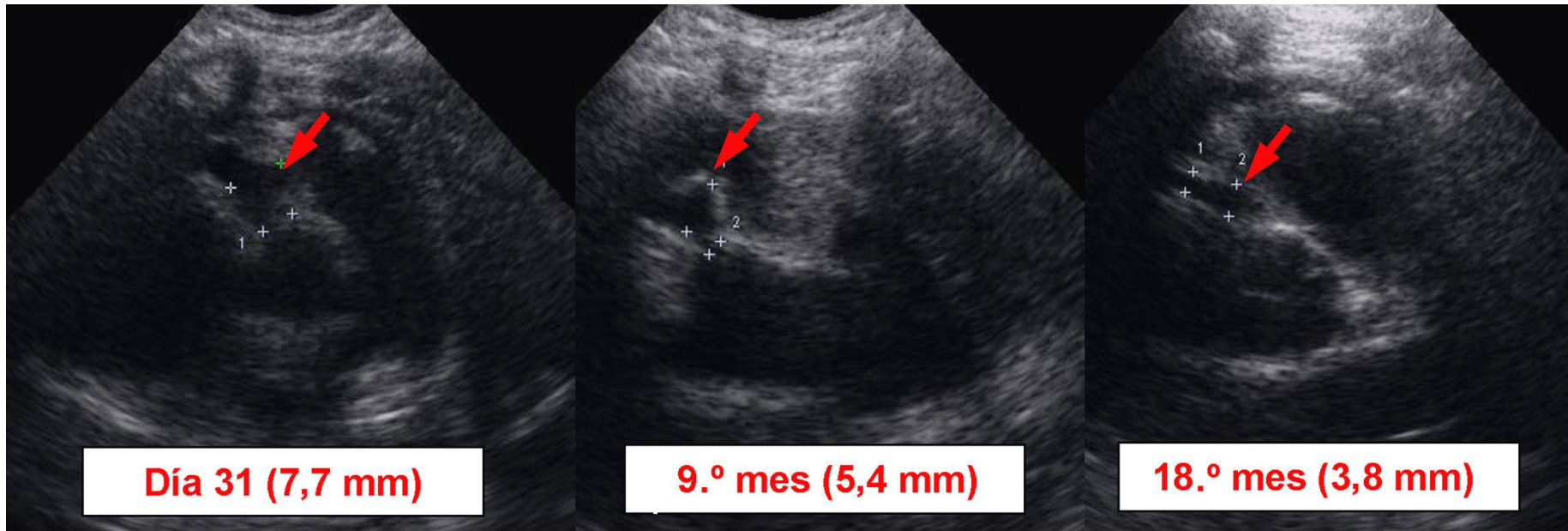
- Marcadores de inflamación elevados (PCR, VSG, PCT, Leucocitosis con neutrofilia).
- Hiponatremia e hipoalbuminemia
- Transaminasas elevadas
- Piuria estéril.
- En la segunda semana desde el inicio de la fiebre es común la trombocitosis.

La presencia de aneurismas confirma el diagnóstico aún en ausencia de criterios clínicos de EK completa.

* En presencia de ≥ 4 criterios clínicos principales, especialmente si eritema, edema o hinchazón de manos y pies, el diagnóstico se podrá hacer con 4 días de fiebre.

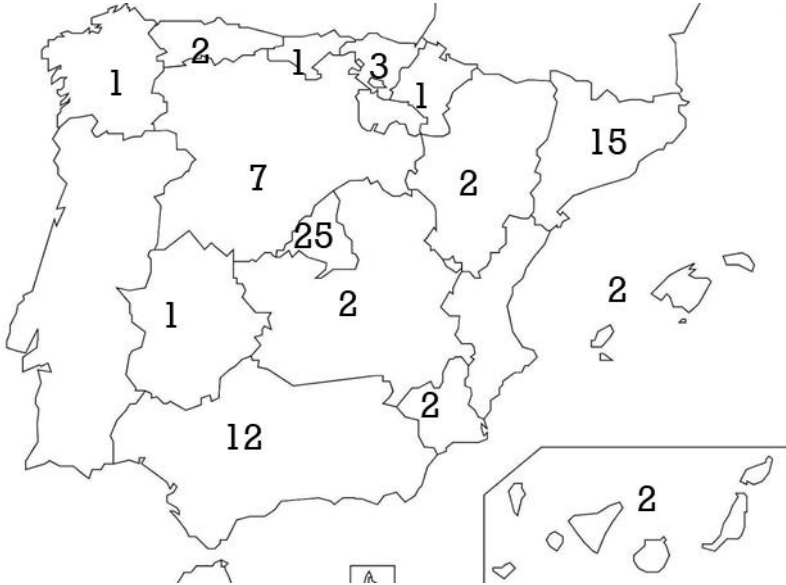
Aneurismas coronarios

Coronarias normales	Dilatación /Ectasia	Aneurismas pequeños	Aneurismas medianos	Aneurismas gigantes
z-score: <2	z-score ≥ 2 y <2.5	z-score $\geq 2,5$ a <5	z-score ≥ 5 a <10 y diámetro < 8mm	z-score ≥ 10 y/o diámetro ≥ 8 mm



Estudio retrospectivo Kawa-Race

2011-2016: 84 centros, 187 investigadores



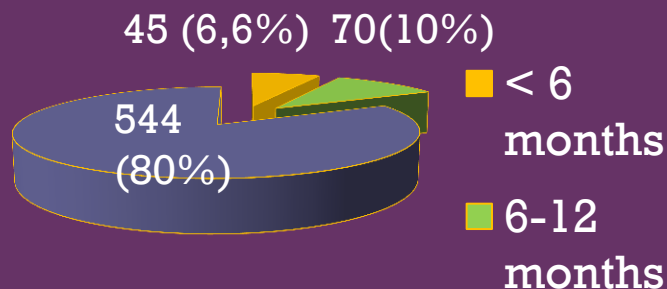
625 casos válidos



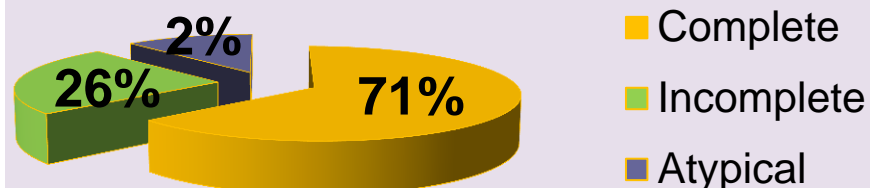
RESULTADOS

Edad y sexo

625 niños; 394 varones (63%),
464 Europeos (76%)



Tipo de Kawasaki

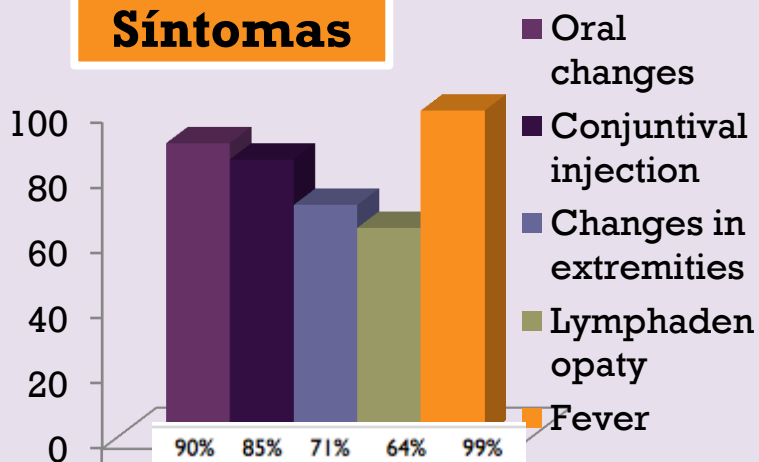


Analíticas

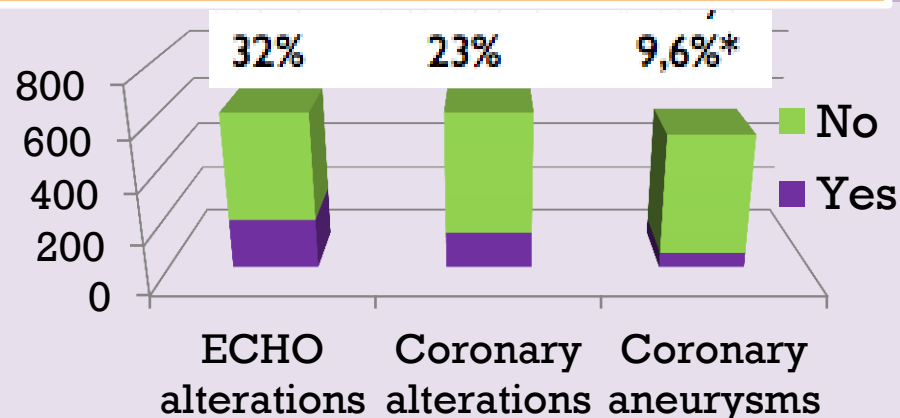
VSG: 73 ± 34 mm/h

Leucos: 19000 ± 24000 /mm³ ($85 \pm 15\%$ N)

Síntomas



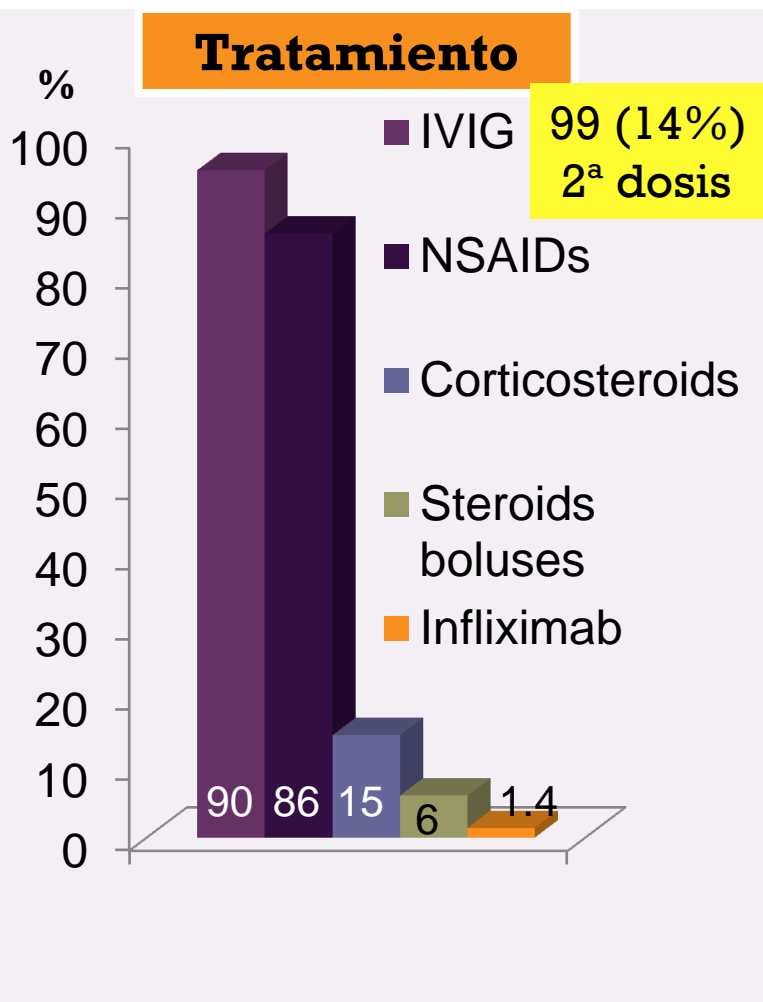
Afectación cardiaca: 198/625 (32%)



2 casos sin fiebre. Duración de la fiebre: 8.4 ± 3.6 días. 5% UCIP. No muertes



RESULTADOS



Factores de riesgo para aneurismas

- Retraso en el tratamiento ($r=0.645$, $p=0.006$).
- Alteraciones en la ecocardiografía y afectación coronaria fueron más frecuentes en niños <12 meses ($p=0.0001$), y pacientes tratados con corticoides

Conclusiones

- La EK grave con afectación cardíaca se asoció con edad <12 meses, retraso en el tratamiento y tratamiento con corticoides



RESULTADOS

Table1. Scoring systems for predicting IVIG resistance and performance in Spanish population

	EGAMI	KOBAYASHI	SANO
	≤4 days of illness (1p)	Na ≤133 (2p)	Total bilirubin ≥0.9 mg/dl (1p)
	ALT >100 U/L (1p)	≤4 days of illness (2p)	AST ≥200 U/L (1p)
	≤300 x10 ⁹ /L platelet (1p)	ALT ≥ 100 U/L (1p)	CRP ≥7 mg/dL (1p)
	CRP ≥8 mg/dL (1p)	≤300 x10 ⁹ /L platelets (1p)	
	Age ≤6 months (2p)	CRP ≥10 mg/dL (1p)	
		Age ≤12 months (1p)	
		≥80% neutrophils (2p)	
High risk	≥3 points	≥5 points	≥2 points
Coronary artery abnormalities			
Sensitivity (%)	26	25	24.6
Specificity (%)	70	75	79
PPV (%)	52	49	47
NPV (%)	42	52	58
Coronary aneurisms			
Sensitivity (%)	24	22	14
Specificity (%)	70	70	64
PPV (%)	38	32	23.5
NPV (%)	54	59	49
IVIG resistance			
Sensitivity (%)	34	35.4	25
Specificity (%)	75	77.4	79
PPV (%)	23	25.6	22.4
NPV (%)	84	84	84.4

¿Y las infecciones...?

¿Debería un hallazgo microbiológico positivo cambiar la actitud ante la sospecha de enfermedad de Kawasaki?



Tabla 2. Resultados microbiológicos positivos obtenidos en pacientes con Enfermedad de Kawasaki. (KAWA-RACE 2011-2016)

	Realizados	Positivos	Resultados desglosados
Aspirado nasofaríngeo para virus ¹	245	35	Adenovirus (9), Gripe (9), Rinovirus (7), VRS (4), Virus herpes (4), Parainfluenza (2), Coronavirus (1),
Frotis faríngeo para bacterias	266	34	SGA (29), <i>S. aureus</i> (1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>H.influenza</i> (1), <i>Kingella kingae</i> (1), otros estreptococos (1)
Urocultivo	273	16	<i>E.coli</i> (10), <i>Proteus mirabilis</i> (3), Enterococo (2), Morganella (1)
Coprocultivos	109	14	Rotavirus (9), Adenovirus (3), disbacteriosis (2)
Serologías ²	---	7	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (2), Parvovirus (3), VEB (2), CMV (2), Chlamydia (1)
Hemocultivo	438	1	<i>S. aureus</i> y neumococo en el mismo paciente
Punción lumbar	29	1	Enterovirus,
Otros	---	2	Exudado cutáneo para <i>S aureus</i> (1), PCR positiva en orina CMV (1)

1: 4 pacientes presentaron co-infecciones virales. 2: No disponible el dato de a cuantos pacientes se le realizaron pruebas serológicas
 VRS: Virus Respiratorio Sincitial; SGA: estreptococo del grupo A; VEB: Virus de Epstein Barr; CMV: Citomegalovirus,

IMC



IPR



Tabla1. Datos epidemiológicos, clínicos y analíticos en pacientes con enfermedad de Kawasaki en relación a tener o no identificación microbiológica positiva en el periodo agudo de la enfermedad o antecedente de infección en las 4 semanas previas al diagnóstico.

Datos epidemiológicos y clínicos	Identificación microbiológica positiva (n= 101)	Sin identificación microbiológica (n=520)	<i>p</i>	Con Infección previa reciente (n=107)	Sin infección previa reciente (n=514)	<i>p</i>
Sexo varón, n(%)	61 (61%)	330 (64%)	0,62	67 (63%)	324 (63%)	0,54
Edad <12 meses, meses	15 (16%)	88 (18%)	0,65	16 (16%)	87 (18%)	0,68
EK ¹ completa, n(%)	72 (71%)	365 (70%)	0,97	77 (72%)	360 (70%)	0,64
Presencia inyección conjuntival, n(%)	83 (83%)	444 (86%)	0,37	90 (85%)	437 (86%)	0,76
Presencia alteraciones cavidad oral, n(%)	93 (93%)	468 (91%)	0,52	99 (93%)	462 (91)	0,41
Presencia afectación en extremidades, n(%)	70 (71%)	372 (74%)	0,54	75 (71%)	367 (74%)	0,65
Presencia de exantema, n(%)	83 (84%)	443 (87%)	0,34	92 (89%)	434 (87%)	0,58
Presencia de adenopatías, n(%)	67 (68%)	332 (65%)	0,65	80 (76%)	319 (64%)	0,01
Duración media de la fiebre (días)	8,57 ± 3,92	8,38 ± 3, 67	0,64	8.35 ± 4.02	8,43 ± 3,64	0,83
Días desde inicio fiebre hasta IGIV ² (días)	7,88 ± 6,87	7,04 ± 3,84	0,10	6,69 ± 3,02	7,30 ± 4,77	0,23
Media VSG ³ , mm/h	83 ± 34	72 ± 34	0,01	78 ± 32	73 ± 35	0,23
Media PCR ⁴ , mg/dl	46 ± 70	35 ± 61	0,12	34 ± 57	37 ± 64	0,59
Media ALT ⁵ , UI/L	102 ± 131	84 ± 128	0,20	72 ± 88	90 ± 135	0,09
Media leucocitos en sangre, X10 ⁹ /L	18073 ± 6210	17911 ± 7745	0,84	18298 ± 6553	17870 ± 7631	0,63
Media de neutrófilos en sangre, X10 ⁹ /L	11950 ± 5005	11918 ± 6141	0,96	12478 ± 5796	11808 ± 5955	0,35
Alteración el ECO ⁶ , n(%)	32 (34%)	165 (33%)	0,85	24 (23%)	173 (35%)	0,01
Alteraciones coronarias, n(%)	20 (20%)	123 (24%)	0,40	17 (16%)	126 (25%)	0,05
Presencia aneurismas, n(%)	9 (9%)	50 (10%)	0,82	7 (7%)	52 (10%)	0,25
Administración de una 2 ^a dosis de IGIV ² , n(%)	19 (19%)	79 (16%)	0,49	19 (19%)	79 (16%)	0,46

¹EK: Enfermedad de Kawasaki, ²IGIV: Inmunoglobulina intravenosa, ³VSG: Velocidad de sedimentación globular, ⁴PCR: Proteína C reactiva, ⁵ALT: Alanina aminotransferasa, ⁶:ECO: Ecocardiografía

¿Y las infecciones...?

1. Las **infecciones microbiológicas confirmadas** no suponen una disminución de patología cardiaca, por lo tanto **no deberían ser tenidas en cuenta para descartar EK.**
2. En las **infecciones previas recientes** es más frecuente la presencia de adenopatías y sí se ha detectado menor frecuencia de afectación cardiaca. ¿Sobrestimamos EK?

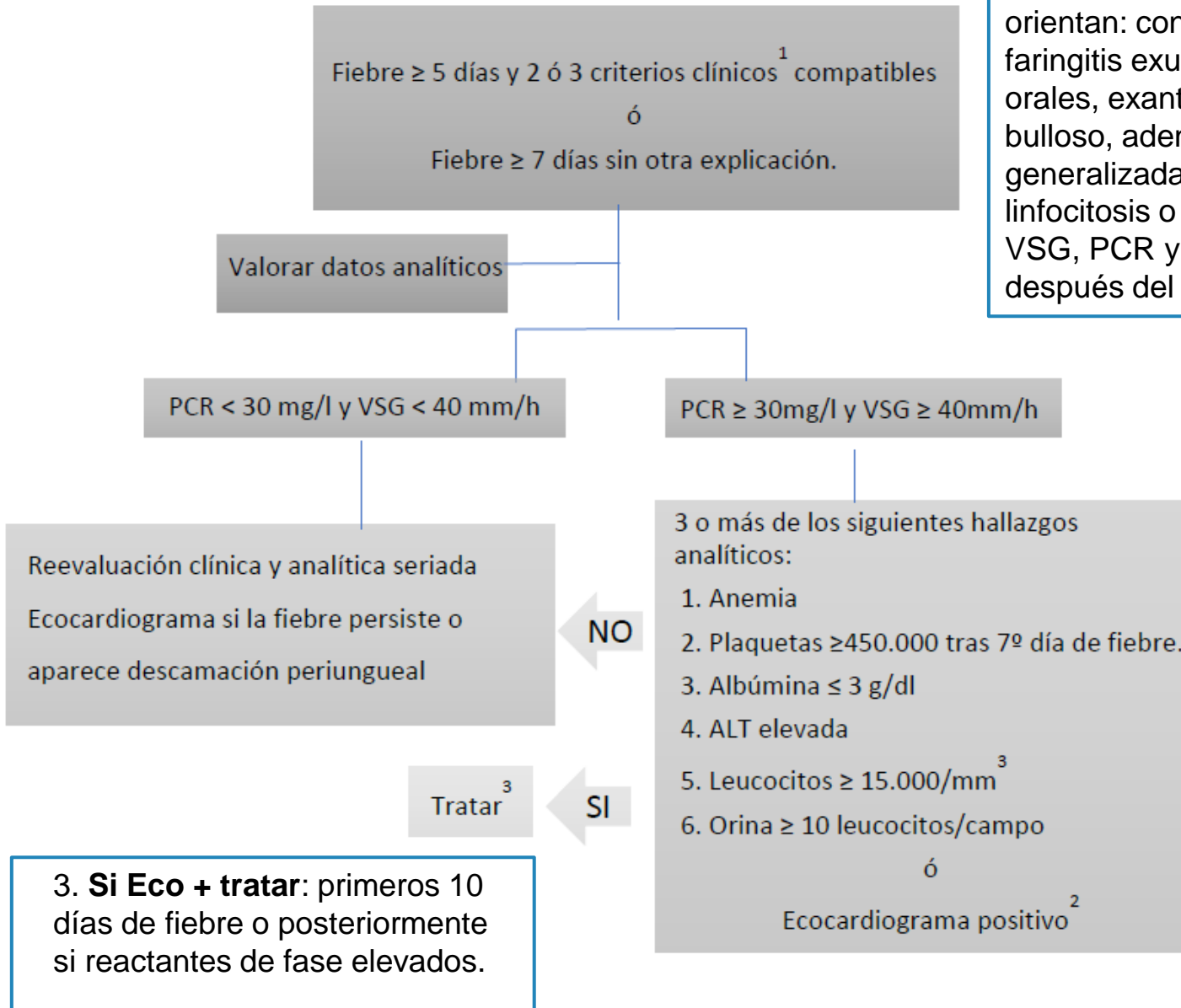


En este contexto....surge el documento de consenso.

¿Cómo actuar en el Kawasaki incompleto?

¿Cuándo escalar el tratamiento y emplear corticoides?

Figura 1. Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleto.

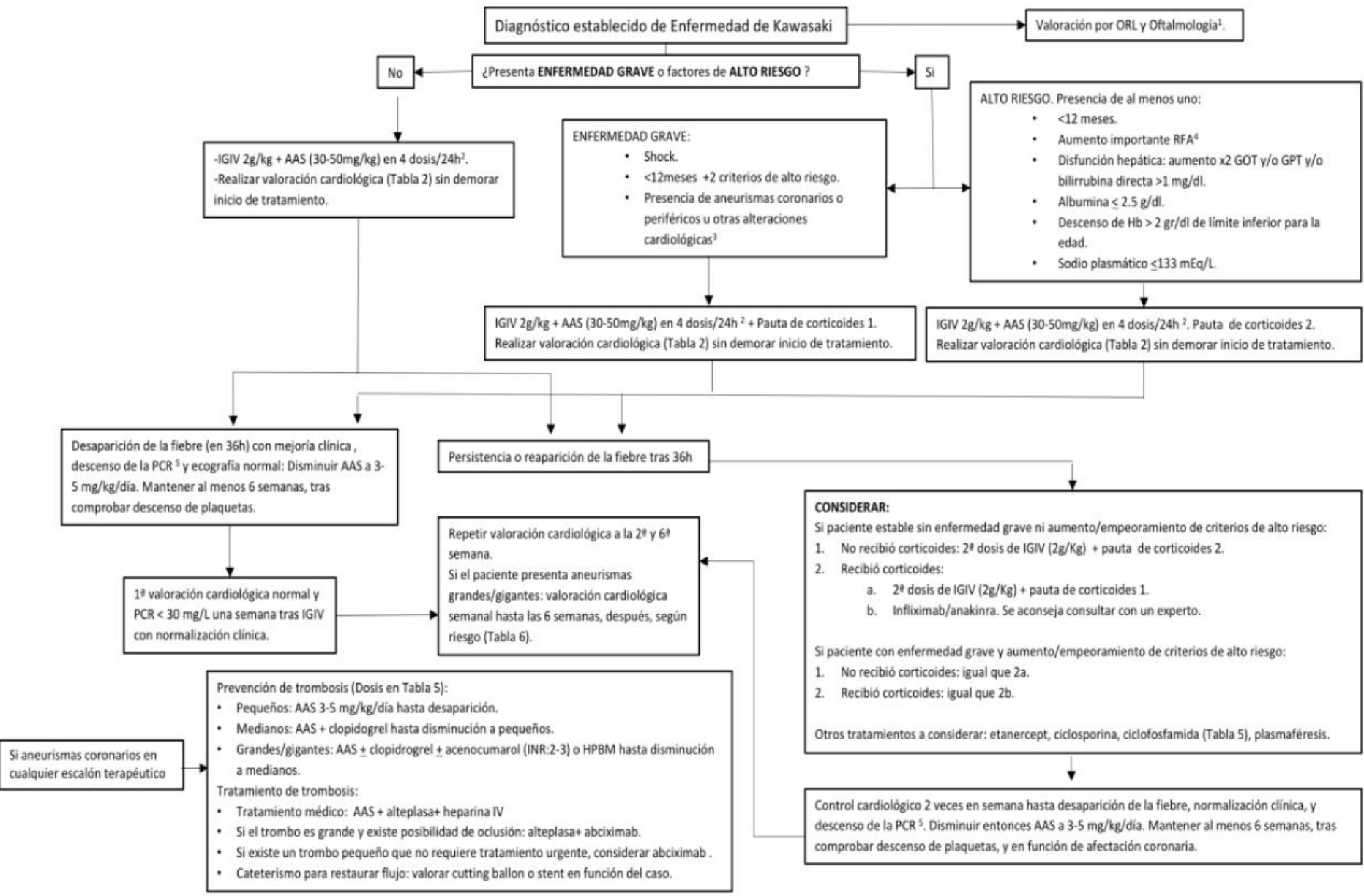


1: Criterios clásicos. NO orientan: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, úlceras orales, exantema vesicular o bulloso, adenopatías generalizadas, leucopenia con linfocitosis o esplenomegalia o VSG, PCR y plaquetas normales después del 7º día de evolución.

2. Eco positivo:

- Z score descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha ≥ 2.5 .
- Presencia aneurismas.
- ≥ 3 de otros datos sugestivos: disminución de la función del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o Z score de la arteria coronaria descendente anterior o coronaria derecha de 2 a 2.5.

3. Si Eco + tratar: primeros 10 días de fiebre o posteriormente si reactantes de fase elevados.



Diagnóstico de EK

¿Presenta ENFERMEDAD GRAVE o factores de ALTO RIESGO?

ENFERMEDAD GRAVE:

- Shock
- <12 meses +2 criterios alto riesgo
- Aneurismas coronarios o periféricos

ALTO RIESGO: al menos uno de:

- <12 meses
- Aumento de reactantes
- Disfunción hepática (GOT/GPT x2 o bili D >1 mg/dL.
- Albúmina <2,5 g/dL
- Hb < 2g/dL para el límite inferior de su edad.
- Sodio plasmático \leq 133 mg/L.

IGIV 2g/kg +AAS 30-50 mg/k(día en dosis + 3 bolos de metilprednisolona, seguidos de prednisona a 2 mg/kg/día hasta normalización de PCR.

IGIV 2g/kg +AAS 30-50 mg/k(día en dosis + metilprednisolona iv a 2 mg/kg/día hasta desaparición de fiebre y normalización de PCR..

¿Indicaciones de biológicos?

Si persiste la fiebre o reaparece tras 36 horas



CONSIDERAR:

Si paciente estable sin enfermedad grave ni aumento de criterios de riesgo:

1. No recibió corticoides: 2ª dosis IGIV + cortocoides iv dosis bajas
2. Recibió corticoides:
 - 2ª dosis IGIV + bolos corticoides
 - **Infliximab/anakinra**. Consultar con un experto.

Si enfermedad grave o aumentan facotres de riesgo:

1. No recibió corticoides: 2ª dosis IGIV + bolos corticoides
2. Recibió corticoides: **infiximab/anakinra**

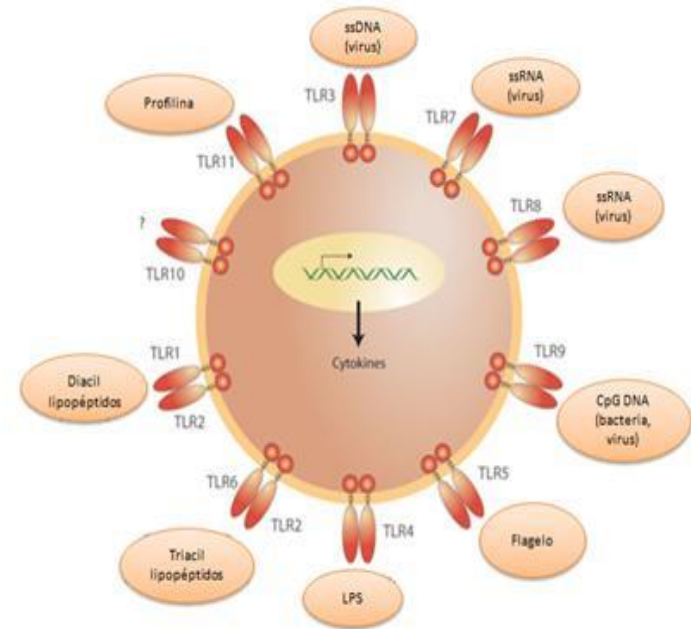
Otros tratamientos: **etanercept, ciclosporina, ciclofosfamida**.

Para llevar a casa...

- Las infecciones no descartan EK.
- Muy importante sospechar el EK incompleto.
- Muy importante vigilar factores de alto riesgo (edad!!!!).
- En general, uso precoz de corticoides.

P Periodic
F Fever
A Aphthous
S Stomatitis
P Pharyngitis
A Adenitis

Enfermedades
autoinflamatorias

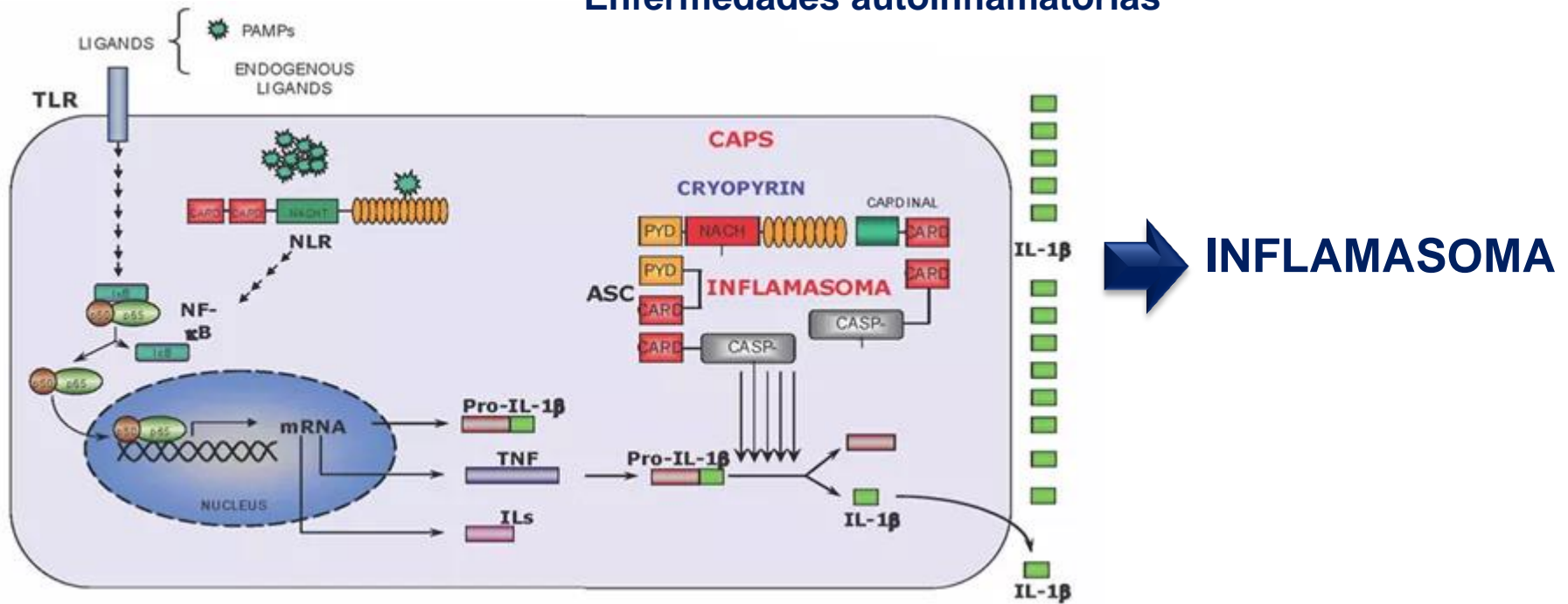


¿Qué son las enfermedades autoinflamatorias?

- Grupo de enfermedades ocasionadas por una “disregulación” de la inmunidad innata que causan episodios de inflamación sistémica.
- No son un defecto de la inmunidad sino **más bien un exceso**.
- En sentido estricto la inmunidad está alterada y por eso se considera un subgrupo de las inmunodeficiencias.
- **NO producen infecciones**. No tienen etiología tumoral ni autoinmune.
- Se caracterizan por **elevación de reactantes de fase**.

¿Cuál es su etiopatogenia?

Enfermedades autoinflamatorias



- Alteración en la regulación del inflammasoma.
- Inflamasoma: complejo proteico que se encuentra en el citosol de las células encargado de producir citoquinas inflamatorias.
- Las alteraciones genéticas dan lugar a una activación del inflammasoma.
- El resultado es la producción de mediadores inflamatorios responsables de la clínica, en especial interleucina 1.

¿Cuáles son las enfermedades autoinflamatorias?

Hereditarias

- **Síndromes hereditarios de fiebre periódica.** Fiebre mediterránea familiar, Síndrome hiper IgD, TRAPS, CAPS.
- Enfermedades con clínica articular: artritis granulomatosas infantiles (S. Blau y sarcoidosis precoz), artritis piogénicas, pioderma gangrenoso y acné (PAPA).

Sin base genética conocida

- **PFAPA: fiebre periódica, aftas orales, faringitis y adenitis cervical.**
- Artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Behcet, osteomielitis multifocal recurrente, alveolitis fibrosante idiopática....

Síndrome PFAPA (fiebre periódica, aftas orales, faringitis y adenitis cervical)

- Es la entidad más frecuente.
- No tiene base genética conocida.
- Es una entidad benigna.
- Se diagnostica por criterios clínicos.



Síndrome PFAPA. Criterios de Marshall

- 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-

Deben cumplirse todos.

Síndrome PFAPA

- Duración episodios: 3-5 días.
- Periodicidad: 3-6 semanas.
- Analítica: leucocitosis con neutrofilia y elevación de VSG o PCR.
- Dura 4-5 años.



Síndrome PFAPA. Tratamiento



- Prednisona: 1 mg/kg una o dos dosis.
 - Puede ser necesaria alguna dosis inferior a las 48-72 horas.
 - A veces acortan el intervalo libre de síntomas.
- Amigdalectomía: (65% eficacia).
 - Ensayos clínicos demuestran su eficacia.
 - Opción cuando los corticoides acortan el intervalo libre.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA)


Federica Vanoni^{1,2*} , Silvia Federici^{3†}, Jordi Antón⁴, Karyl S. Barron⁵, Paul Brogan⁶, Fabrizio De Benedetti⁷, Fatma Dedeoglu⁸, Erkan Demirkaya⁹, Veronique Hentgen¹⁰, Tilmann Kallinich¹¹, Ronald Laxer¹², Ricardo Russo¹³, Natasa Toplak¹⁴, Yosef Uziel¹⁵, Alberto Martini¹⁶, Nicolino Ruperto¹⁶, Marco Gattorno^{3†}, Michael Hofer^{2†} and for Eurofever and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)

Table 1 Variables rank limited to the 3rd quartile

Rank	Variable	Score	Frequence	Mean score
1	Regular periodicity	436	56	7.8
2	Aphthous stomatitis	431	77	5.6
3	Response to steroid	401	66	6.1
4	Cervical adenitis	368	72	5.1
5	Well-being between flares	299	57	5.2
6	Pharyngitis (exudative or not)	288	47	6.1
7	Increase of acute phase reactants and serum amyloid A during fever episodes	271	44	6.2
8	Normal growth/development	236	51	4.6
9	Pharyngotonsillitis	228	35	6.5
10	Periodic fever 3–5 days	202	24	8.4
11	Periodic fever 3–6 days	202	23	8.8
12	Self-limiting episodes	183	35	5.2
13	Response to tonsillectomy	182	33	5.5
14	Improvement with age	160	40	4.0
15	Exclusion cyclic neutropenia/immunodeficiency	150	34	4.4
16	Normalization of acute phase reactants in well-being	146	33	4.4
17	Recurrence every 3–6 weeks	145	21	6.9

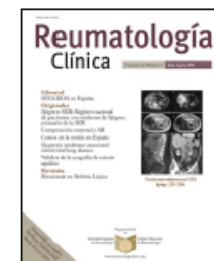
124 expertos europeos.



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Características y evolución de una cohorte de niños con síndrome PFAPA en la Comunidad de Madrid[☆]

María de las Mercedes Ibáñez Alcalde^{a,*}, Laura Caldevilla Asenjo^b, Cristina Calvo Rey^c,
Fernando García-Mon Marañés^d, Daniel Blázquez Gamero^b, Jesús Saavedra Lozano^d,
María Luisa Navarro Gómez^d, Teresa Hernández-Sampelayo Matos^d y Mar Santos Sebastián^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España



2009-2013



18 meses de seguimiento
al menos

Datos epidemiológicos

32 niños (65% mujeres)

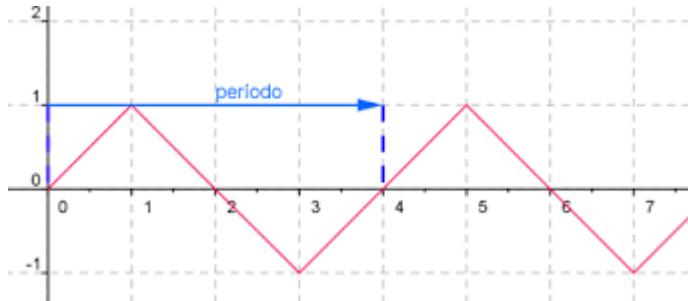


Inicio síntomas 32 meses
(IQR 24-44).



1 año

Diagnóstico 47 meses (IQR
37-60).

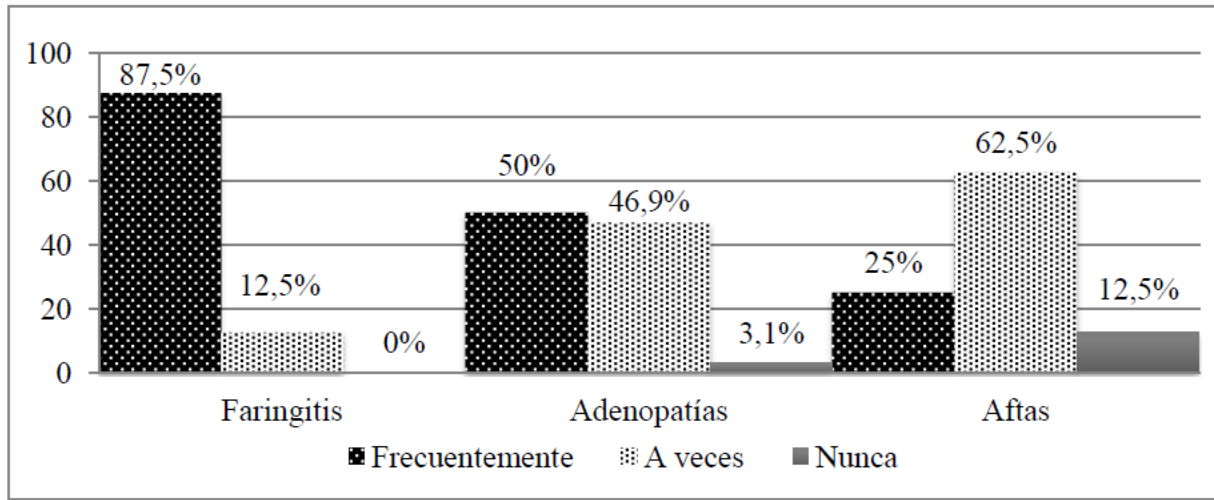


Duración del
cuadro agudo 4,5
días (IQR 4-5)

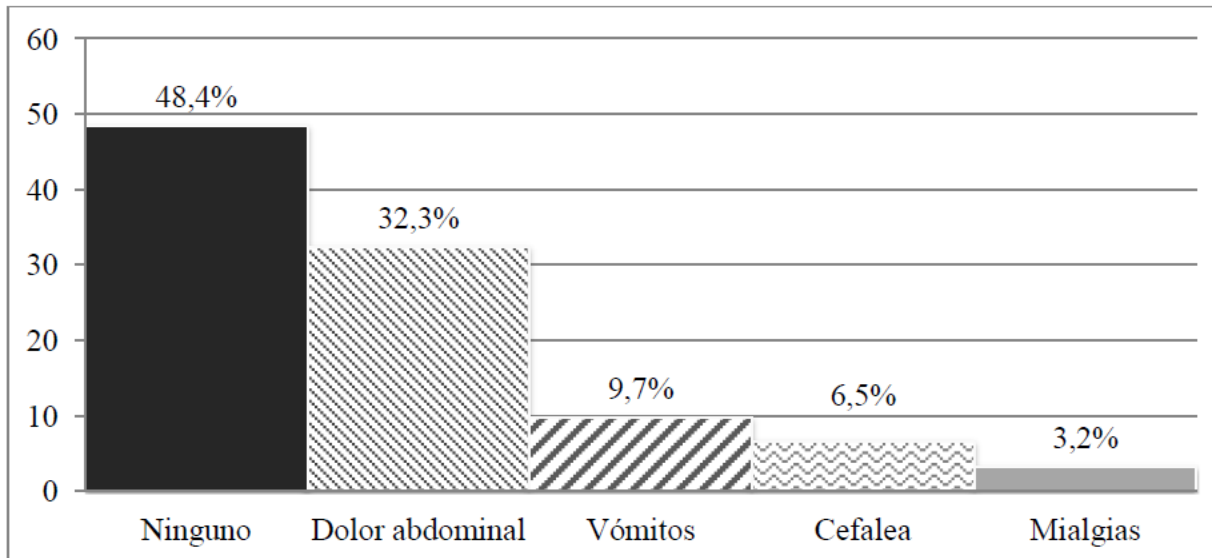
Periodicidad: 4 semanas
(IQR 3-5)

Síntomas clínicos

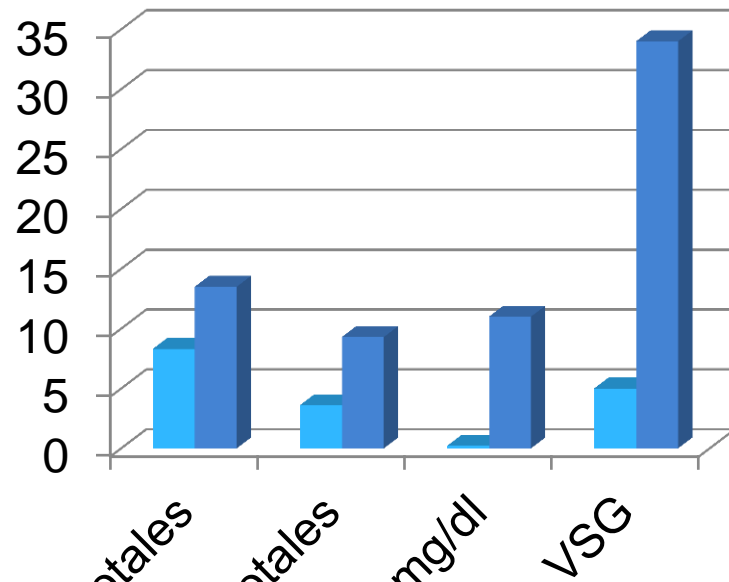
Típicos



Asociados



Datos analíticos



- Entre episodios
- Durante el episodio

Leucocitos totales
Neutrofilos totales
PCR mg/dl
VSG

	Analítica entre episodios Mediana (RIQ)	Analítica en episodio febril Mediana (RIQ)	P
Hb (g/dl)	12,7 (12,4-13,2)	12,1 (11,8-12,8)	0,023
Plaquetas (/mcl)	317.000 (265.000-379.000)	241.000 (211.000-347.000)	0,006
Leucocitos (/mcl)	8.300 (7.130-9.650)	13.580 (8.200-16.600)	0,005
Neutrófilos (/mcl)	3.660 (2.950-4.580)	9.340 (5.900-11.620)	0,002
Linfocitos (/mcl)	3.250 (2.130-4.410)	2.740 (1.950-3.630)	0,050
Monocitos (/mcl)	550 (490-780)	1.100 (720-1.580)	0,007
Eosinófilos (/mcl)	200 (100-300)	100 (50-140)	0,011
PCR (mg/dl)	0,2 (0,1-0,6)	11,0 (6,6-12,7)	0,003
VSG (mm/1ªhora)	5,0 (2,8-9,5)	34,0 (28,0-47,0)	0,042

Tratamiento y evolución

100% corticoides



80% desapareció
fiebre < 24 horas



44% (14 casos)



11 (78%) resolución,
3 reducción
frecuencia, 2
sangrados

Seguimiento



56% resolución en 25 meses
(IQR 13-36)



78% tonsilectomía vs 38% tratamiento oral
 $p= 0,025$ sin otras diferencias clínicas

Para llevar a casa..

- Es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Por tanto se caracteriza por elevación de reactantes. No infecciosa.
- Buen pronóstico.
- Corticoides orales eficaces.
- Amigdalectomía también pero no exenta de efectos secundarios.

Una pizca de eritema nodoso....

