

Bibliografía

1. Scully C. Halitosis. *BMJ Clin Evid.* 2014;18:1305.
2. Rosenberg M. Clinical assessment of bad breath: Current concepts. *JADA.* 1996;127:475–82.
3. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:347–54.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–8.
5. González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2014;20:153–61.
6. Monteserín Matesanz M, García Chías B, Jiménez Vidal N, Cerero Lapiedra R, Esparza Gómez GC. Síndrome de Sjögren. Revisión e implicaciones en el ámbito de la salud oral. *Cient Dent.* 2014;11:49–54.
7. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From Who Are They? to What Are They Doing? *J Dent Res.* 2015;94:1628–37.
8. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res.* 2008;87:308–18.
9. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;13 Suppl 3:S265–82.

Antonio Ruiz Serrato^{a,*}, Rafael Infantes Ramos^b,
Antonio Jiménez Ríos^c y Pedro Pablo Luján Godoy^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Antequera, Málaga, España

^b Atención Primaria, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Atención Primaria, Hospital Regional Universitario, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ito.ruizserrato@gmail.com (A. Ruiz Serrato).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.005>

Case of familial Mediterranean fever presenting with constant abdominal pain



Caso de fiebre mediterránea familiar con dolor abdominal constante

Dear Editor,

Familial Mediterranean fever (FMF) is a disease characterized by sporadic, serosal inflammation and unpredictable attacks of fever. This condition is thought to be hereditary and autosomal recessive. Patients often consult with fever, joint pain and intermittent abdominal pain, which progresses as an attack that does not last more than 3 days.¹ We discuss a case, rarely reported in the literature, in which the presenting symptom was continuous abdominal pain. An extensive study led to a diagnosis of FMF.

A 49-year-old man of Turkish origin came to our outpatient clinic with isolated, persistent abdominal pain. He had a 10-year history of abdominal pain in the form of continuous shooting pain in left upper quadrant. The attacks of abdominal pain were not very severe, but would last all day and, over the past 5 years, he had noted that the severity did not change upon eating or drinking. The patient had undergone examination with all the advanced radiological techniques, including exploratory laparoscopy focusing on possible sources of the abdominal pain, but no diagnosis had been reached.

The patient's vital signs on admission included a body temperature of 36.3 °C, pulse rate of 85 bpm, blood pressure of 140/90 mm Hg and respiratory rate of 13 breaths/min. There were no notable abdominal findings in the physical examination except tenderness on deep palpation in the left upper quadrant. Tests performed to determine the etiology included complete blood count, routine biochemistry, markers of hepatitis, urinalysis, stool microscopy and culture, thyroid function tests, anti-extractable nuclear antigen antibody profile, culture for *Salmonella* and *Brucella*, and tumor markers, and the results were normal or negative. Erythrocyte sedimentation rate was 25 mm/h (normal range, 0–20) and C-reactive protein level was 9 mg/L (0.2–5). In radiological examinations using advanced techniques, the findings in abdominal ultrasonography and computed tomography, esophagogastroscopy and colonoscopy were normal. Although the patient's clinical presentation was not suggestive of FMF, genetic testing was carried out with this disorder in mind. As a result, a homozygous R202Q mutation was detected. A Tru-cut biopsy taken from the rectum during the colonoscopy revealed AA amyloidosis. The patient was diagnosed with FMF on the basis of abdominal pain, the positive genetic test result and AA amyloidosis. The patient was started on

colchicine 3 times daily. After 3 weeks of treatment, the patient's abdominal pain had completely resolved.

In FMF, patients often present with peritonitis, pleurisy, synovitis and skin lesions such as erysipelas. However, approximately 95% of the patients complain of localized abdominal pain. The pain, local at first, progresses to rigidity, adynamic ileus and rebound tenderness, and ultimately spreads to the whole abdomen. The attacks often last up to 3 days.² Familial Mediterranean fever is caused by a *MEFV* gene mutation,³ which often occurs in exon 2 or 10. While the prevalent mutation (47–94%) is M694V in exon 10, previous genetic studies have shown that M680, E148Q, V726A, A744S, R202Q, R761H and T267 are also frequent mutations.⁴ R202Q is a mutation that can be detected quite often in the Turkish population. In studies carried out in Turkey, it has been shown that heterozygous forms produce no symptoms and do not cause amyloidosis, but homozygous forms are associated with the development of symptoms and progression to amyloidosis.

Our patient was admitted to the hospital with a 10-year history of persistent isolated left upper quadrant pain. A homozygous R202Q mutation was detected in the genetic analysis and rectal biopsy revealed AA amyloidosis. The patient responded well to treatment with colchicine.

Thus, FMF should be considered in patients presenting with abdominal pain that is not characteristic of this disorder.

Funding

None.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

None.

Bibliografía

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967;43:227–53.
2. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33:1089–92.
3. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu DU, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:41–6.

4. Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 1998;7:1317-25.

Ihsan Ateş^{a,*}, Ömer Akca^b, İskender Bülbül^b, Nisbet Yılmaz^a

^a Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

^b Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Family Medicine, Ankara, Turkey

* Corresponding author.

E-mail address: dr.ihsanates@hotmail.com (İ. Ateş).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.09.004>

Impacto del grosor del tejido celular subcutáneo en el sitio de la inyección medido por ecografía sobre la respuesta terapéutica a fármacos antifactor de necrosis tumoral subcutáneos



Impact of the thickness of the subcutaneous tissue at the site of injection as measured by ultrasound on the therapeutic response to subcutaneous anti-tumor necrosis factor drugs

Sr. Editor:

Las terapias biológicas antifactor de necrosis tumoral (TNF) son ampliamente utilizadas para tratar enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartropatías (EspA)¹. Se administran por vía subcutánea (sbc) o intravenosa (iv), lo cual influye sobre su biodisponibilidad. En la administración sbc hay 2 aspectos a considerar: sitio y técnica de inyección²⁻⁵, los cuales son clave para la correcta administración de las inyecciones; por ello, el entrenamiento del paciente por parte del personal de enfermería es esencial para la autoadministración de los anti-TNF por vía sbc.

El grosor del tejido celular subcutáneo (TCS) puede influir sobre la adecuada distribución de los fármacos en el organismo. Su grosor se ve afectado por: edad, sexo e índice de masa corporal (IMC)^{2,4-6}, estos son importantes para determinar el sitio y la técnica de inyección para cada paciente. En el caso de la diabetes mellitus en pacientes insulino-dependientes, existe una amplia disponibilidad de longitudes de aguja para los dispositivos de autoadministración, dependiendo del grosor del TCS, como ha sido previamente descrito en diversas publicaciones. No hay estudios, sin embargo, sobre este tema en las enfermedades reumatológicas subsidiarias de tratamiento con fármacos anti-TNF sbc. La técnica de inyección correcta facilita que el anti-TNF sbc se deposite en TCS y no en tejido intramuscular (IM) o intradérmico.

Este estudio prospectivo observacional transversal incluyó a 117 pacientes con AR (n = 59) y EspA (n = 58) en tratamiento con anti-TNF sbc, autoadministrado por el paciente durante mínimo 6 meses. En todos los pacientes se midió el grosor del TCS en los sitios recomendados para la inyección sbc (brazos, abdomen, muslos), independientemente del sitio de preferencia para la autoadministración, utilizando ecografía en escala de grises (ecógrafo equipado con transductor lineal multifrecuencia de 6-18 MHz). La medición ecográfica del TCS se realizó siempre con el mismo método: paciente en posición de sedestación, y aplicación de gel entre la sonda y la piel para evitar la compresión del TCS por la sonda (fig. 1); la sonda se colocó de forma transversal y longitudinal, del lado derecho e izquierdo, en los sitios recomendados para la inyección sbc. Posteriormente, calculamos la media entre ambas mediciones.

Los resultados se presentan como media \pm desviación típica (DT) para variables cuantitativas y como frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. La comparación entre grupos independientes para variables cuantitativas se realizó por medio de la prueba t cuando se trataba de dos grupos y del ANOVA de

un factor con la prueba de Tukey o la prueba de Kruskal-Wallis con la prueba de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni para determinar los pares discrepantes, dependiendo de la asunción o el rechazo del supuesto de normalidad, respectivamente, cuando se trataba de 3 grupos. La asociación lineal entre variables independientes se estableció por medio del coeficiente de correlación de Pearson. La hipótesis de independencia para variables cualitativas se puso a prueba con la prueba exacta de Fisher cuando se trataba de 2 variables dicotómicas y con el test de la chi al cuadrado cuando alguna de las variables tenía más de 2 categorías. Se desarrollaron modelos logísticos como desenlaces dicotómicos de remisión clínica/no remisión según criterios DAS28-PCR. Se analizaron: edad, IMC, espesor del TCS en abdomen, brazos y muslos, tiempo desde el diagnóstico y en tratamiento con anti-TNF (etanercept, adalimumab, otros [por motivos de tamaño pequeño de la muestra se analizaron conjuntamente aquellos pacientes tratados con golimumab y certolizumab pegol]), tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad concomitantes. Se presentan los odds ratio con su intervalo de confianza del 95%. Los valores $p \leq 0,05$ se consideraron significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS v15.0.

Por razones de tamaño muestral, nuestros pacientes fueron evaluados en conjunto (AR y EspA) según anti-TNF utilizado. Cincuenta y nueve (50,5%) pacientes estaban diagnosticados de AR y 58 (49,5%) pacientes de EspA. Los pacientes estudiados estaban en tratamiento con: etanercept 56 (47,9%) pacientes, adalimumab 52 (44,4%), golimumab 7 (6%) y certolizumab pegol 2 (1,7%). Ochenta y dos (70%) pacientes se autoadministraban el anti-TNF en el abdomen, 23 (19,7%) en el muslo y 12 (10,3%) en el brazo.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (n = 61, 52,1%). La media \pm DT (rango) de edad fue $52,77 \pm 13,28$ (24-82) años, de peso $74,01 \pm 15,19$ (46-125) kg, de talla $1,65 \pm 0,08$ (1,43-1,84) m, y de IMC $27 \pm 4,75$ (18,44-41,58) kg/m². Se evaluó la respuesta clínica al anti-TNF utilizando criterios de remisión o actividad según: Disease Activity Score (DAS) 28 proteína C reactiva (PCR) para los pacientes con AR y Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) para los pacientes con EspA. Se consideró remisión para AR un DAS28 < 2,6 y no remisión DAS28 $\geq 2,6$ y remisión para EspA un ASDAS < 1,3 y no remisión ASDAS $\geq 1,3$.

El grosor medio del TCS fue significativamente mayor en el abdomen (media \pm DT, $24,7 \pm 14,3$ mm) que en el muslo ($11,6 \pm 4,9$ mm) y que en el brazo ($9,1 \pm 4,5$ mm) ($p < 0,0005$).

El lugar de la inyección se asoció significativamente a la actividad clínica de la enfermedad medida por DAS28-PCR/ASDAS. El porcentaje de pacientes con enfermedad activa fue significativamente mayor en aquellos que se autoadministraban el anti-TNF en el brazo (n = 9; 75,0% de los pacientes) que en los que se autoadministraban el anti-TNF en el abdomen (n = 33; 40,2% de los pacientes) o en el muslo (n = 4; 17,4% de los pacientes) ($p = 0,004$).

El grosor del TCS puede ser importante para seleccionar la longitud de la aguja y la técnica de inyección⁷⁻⁹, para asegurar la entrada del fármaco a TCS y no IM^{8,10}, que a su vez influye en la respuesta terapéutica. La ecografía de alta frecuencia permite mediciones directas del grosor de TCS en cualquier sitio anatómico