

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE RECURRENTE

B López Montesinos

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital La Fe. Valencia

López Montesinos B. Síndromes hereditarios de fiebre recurrente. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:203-10

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias, concepto propuesto en 1999, surgen del estudio de una serie de entidades poco frecuentes, que cursan con una disregulación del fenómeno inflamatorio genéticamente determinado y sin la detección de autoanticuerpos ni linfocitos antígeno-específicos, a diferencia de las enfermedades autoinmunitarias. Su característica fundamental es la recurrencia de la fiebre acompañada de algún otro síntoma de naturaleza inflamatoria, como dolor abdominal, diarrea, lesiones dérmicas polimorfas y síntomas musculoesqueléticos. Estos episodios son autolimitados con una duración de días y reaparecen de forma recurrente tras periodos libres de síntomas.

En su patogenia se ha descrito el inflammasoma como una serie de proteínas de localización citosólica, cuyo objetivo final es la generación de la forma activa de caspasa 1, que dará lugar a la síntesis de las formas activas de distintas citocinas inflamatorias incluidas IL-1Beta, IL-8 e IL-33. Las enfermedades autoinflamatorias son producidas por una mala regulación de la

respuesta inmunitaria innata secundaria a mutaciones genéticas que activan el inflammasoma.

La dificultad diagnóstica reside, en primer lugar, en identificar el carácter periódico del cuadro y establecer un diagnóstico diferencial con las fiebres recidivantes, tan frecuentes en la primera infancia. La incorporación del estudio genético ha facilitado la confirmación de la sospecha diagnóstica a pesar de la similitud de las manifestaciones clínicas y la ausencia de marcadores biológicos específicos entre los distintos síndromes (Tabla 1).

Analizaremos en este capítulo los síndromes hereditarios de fiebre periódica (HPFS): la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper-IgD (HIDS) y el síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS) (Tabla 2).

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Es el síndrome de fiebre periódica hereditario más frecuente y mejor conocido en nuestra

Tabla 1. Propuesta de clasificación de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas

<p>Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes hereditarios de fiebre periódica • Síndromes periódicos asociados a criopirina • Granulomatosis sistémicas pediátricas • Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) • Osteomielitis crónica multifocal recidivante
<p>Enfermedades autoinflamatorias sistémicas de base genética no conocida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Crohn • Gota • Condrocálcinosis familiar (seudogota) • Artropatías por cristales • Osteoartritis • Enfermedad de Still del adulto • Vasculitis no asociadas a autoanticuerpos • Enfermedad de Behçet • Uveítis idiopática • Psoriasis • Artritis psoriásica

Fuente: Aróstegui JJ, Yague J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:267-77.

población (*Familial mediterranean fever. FMF; MIM: 249100*), por lo que representa el prototipo de HPFS.

Epidemiología

La FMF se ha descrito en todas las poblaciones, con mayor incidencia en pueblos del área mediterránea y oriente próximo (judíos, turcos, armenios y árabes). La prevalencia en estas poblaciones es de 1:250-1:1000 con tasas de portadores 1:3-1:13.

Génética

Enfermedad transmitida con un patrón autosómico recesivo, aunque existen casos documentados de herencia autosómica dominante. Desde que en 1997 se identificara el gen

humano *MEFV* (MEditerranean FeVer), localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) como responsable de la FMF, más de 80 mutaciones han sido descritas como causantes del desarrollo de la enfermedad y su sintomatología (disponibles en la base de datos INFEVERS <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>). Entre estas mutaciones, las más frecuentemente identificadas en cualquier población son: M680I, M694V, M694I, V726A, E148Q, todas ellas localizadas en el exón 10 del gen *MEFV*.

Etiopatogenia

La pirina (Consortio internacional) o marenos-trina (Consortio francés) es una proteína de 781 aminoácidos, codificada por el gen *MEFV*, que se expresa en las células de estirpe mieloides sobre todo durante la diferenciación medular. La función de esta proteína es desconocida; sin embargo, se sugiere que podría participar en la regulación de la respuesta inflamatoria como regulador negativo del inflammasoma, una estructura citoplasmática encargada de generar la forma activa de las citocinas proinflamatorias IL-1B e IL-18.

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas suele presentarse durante la infancia o adolescencia, un 50% antes de los 4 años y un 80% antes de los 20 años.

La forma habitual de presentación son episodios de fiebre y serositis de comienzo súbito y duración breve (1-3 días), que tienden a recurrir cada 4-5 semanas con periodos intercrisis libres. La fiebre suele presentarse de forma brusca y alcanzar los 40 °C, y suele estar presente a lo largo de todo el episodio inflamatorio.

Tabla 2. Síndromes hereditarios de fiebre periódica

	FMF	HIDS	TRAPS
MIM	MIM 249100	MIM 260920	MIM 142680
Patrón herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSA1A</i>
Locus	16p13	12q24	12p13
Inicio	<20 años	<1 año	3-20 años
Duración	1-3 días	3-5 días	>5 días
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Dolor abdominal	Muy frecuente Peritonitis estéril	Frecuente	Frecuente
Articular	Mono-/oligoartritis asimétricas	Artralgias/oligoartritis ocasionales	Artralgias/oligoartritis ocasionales
Muscular	Mialgias poco frecuentes	No	Mialgias localizadas, graves y frecuentes
Cutánea	Eritema tipo erisipela en extremidades	Rash maculopapular	Rash macular sobre mialgia, centrífugo y migratorio
Otras serositis	Pleuritis frecuente Pericarditis infrecuente	No	Pleuritis ocasional
Ocular	Poco frecuente	Poco frecuente	Edema periorbital y conjuntivitis
Adenopatías	Poco frecuentes	Laterocervicales Muy frecuentes	Ocasionales
Amiloidosis	2-25%	No descrita	2-25%
Laboratorio	IgD elevada 10%	IgD >100 UI/ml IgA elevada	Disminución del RTNF soluble en suero
Síntomas diferenciales	Respuesta a colchicina	Linfadenopatía IgD >100 UI/ml	Edema periorbital, rash, mialgias y crisis prologadas
Tratamiento	Colchicina	Anakinra/canakinumab	Anti-TNF, Anti IL-1

FMF: fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de hiper-IgD; **TRAPS:** síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF.

Fuente: Ramos M, García M, Rosas J, Calvo J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Ed. Masson 2005.

El dolor abdominal generalizado, secundario a una peritonitis inflamatoria, se manifiesta en el 90% de los casos, y en ocasiones llega a simular un cuadro de abdomen agudo, que termina en una laparotomía blanca. La peritonitis suele provocar un enlentecimiento del tránsito y con ello vómitos y estreñimiento. La afectación pleural, presente en un 15-30%, aparece a modo de dolor torácico y derrame

pleural leve radiológico. Las artralgias/artritis aparecen en un 50-75% de los casos y suelen ser monoarticulares de miembros inferiores y de grandes articulaciones. Las lesiones cutáneas más características son placas erisipeloides localizadas en la zona pretibial y el dorso del pie. Como manifestaciones poco frecuentes se han descrito: pericarditis, inflamación escrotal aguda unilateral, mialgias refracta-

rias al tratamiento con colchicina, cefalea por meningitis linfocitaria y vasculitis en forma de PSH o PAN.

Laboratorio

No existen marcadores específicos de la enfermedad y sus hallazgos durante los episodios febriles son los propios de un proceso inflamatorio (leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda).

Diagnóstico

Se basa en criterios clínicos que se recogen en diversos protocolos diagnósticos, siendo los de Tel Hashomer los más ampliamente aceptados (Tabla 3). Por ello, una anamnesis bien dirigida es básica para conseguir un buen diagnóstico clínico.

Se han planteado nuevos criterios diagnósticos para la FMF para alcanzar una mayor especificidad y sensibilidad, pero no se han llegado a consensuar.

Tratamiento

La colchicina es el fármaco de elección (IIB), por vía oral, en dosis de 0,5 mg/día en meno-

res de cinco años, 1 mg/día en pacientes de cinco a diez años y de 1,5 mg/día en mayores de diez años. Los menores de cinco años pueden necesitar hasta 0,07 mg/kg/día. La dosis se reparte en 2-3 tomas. Previene la reaparición de los episodios inflamatorios en un 70% y disminuye la intensidad y frecuencia en un 20-30%. Su papel más importante es el de protector en el desarrollo de la amiloidosis secundaria, incluso en aquellos en los que no previene los episodios. La administración puntual de colchicina durante un episodio agudo no tiene ningún efecto. Como efecto secundario más frecuente, se ha descrito la intolerancia digestiva con diarrea secundaria a intolerancia a la lactosa. Para evitar este efecto secundario se recomienda la introducción gradual y ascendente del fármaco asociado a una dieta baja en lactosa. En los no respondedores (5%) se han ensayado tratamientos alternativos como antiIL-1, anti-TNFD, azatioprina, con resultados variables.

Pronóstico

La aparición de amiloidosis secundaria (AA) determina el pronóstico de la enfermedad. Antes de la utilización de la colchicina, la amiloidosis era la causa de muerte más frecuente, por el depósito de amiloide en tejidos y órganos. La

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Tell Hashomer para la fiebre mediterránea familiar

Mayores	Episodios febriles recurrentes con peritonitis, pleuritis o sinovitis Amiloidosis secundaria tipo AA en ausencia de enfermedad crónica Respuesta positiva al tratamiento continuado con colchicina
Menores	Episodios febriles recurrentes Eritema erisipela-like FMF en familiar de primer grado
Diagnóstico de FMF	Probable: 1 criterio mayor + 1 criterio menor Definitivo: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores

FMF: fiebre mediterránea familiar

Fuente: Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. En: Klippel JH, Dieppe PA (ed.). Rheumatology, 2nd ed. London: Mosby; 1997. p. 23.1□23.4.

forma clínica de presentación más frecuente es la afectación renal, en forma de síndrome nefrótico. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de amiloidosis en pacientes con FMF son: sexo masculino, homocigosidad para la mutación M694V, ser portador del genotipo alfa/alfa en el gen que codifica la proteína SAA1 y presentar episodios con importante componente artrítico.

SÍNDROME DE HÍPER-IGD

El HIDS (MIM 260920) fue descrito en 1984 por un grupo holandés, por lo que también se conoce como “fiebre holandesa”.

Epidemiología

Su prevalencia es desconocida y no hay predominio de sexo.

Etiopatogenia

Enfermedad con herencia autosómica recesiva. El gen que codifica para la enzima mevalonato cinasa (MVK) fue descrito en 1999 y se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24). Las mutaciones más frecuentemente descritas son la V377I en más del 80% y la I268T. Hay un registro de casos en www.hids.net

Si bien se conoce que existe una disminución de la actividad funcional de la enzima mevalonato kinasa, se desconoce el mecanismo por el cual un defecto en esta vía de producción de isoprenoides puede dar lugar a un síndrome de fiebre recurrente.

En la actualidad se cree que la aciduria mevalónica y el HIDs son fenotipos clínicos extre-

mos provocados por mutaciones en el mismo gen.

Manifestaciones clínicas

La clínica se inicia en el primer año de vida. Los brotes se caracterizan por picos de fiebre (máximo 40-41 °C) precedidos de escalofríos que duran entre cuatro y seis días, apareciendo con una periodicidad de un episodio cada 4-6 semanas. Se acompañan de adenopatías (98%) laterocervicales dolorosas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Las manifestaciones cutáneas (85%) varían desde un exantema macular hasta una púrpura petequiral. Un 88% describen artralgias y hasta un 71% artritis, que suelen ser monoarticulares y no erosivas. Como otras manifestaciones menos frecuentes destacan aftas orales/genitales, odinofagia, esplenomegalia, cefalea y mialgias.

Se han descrito como factores desencadenantes las vacunas, la menstruación, el estrés y el ejercicio.

Laboratorio

Se detectan los parámetros analíticos propios de un proceso inflamatorio y dos específicos del HIDS: un incremento de la excreción urinaria de ácido mevalónico durante los episodios febriles y el aumento policlonal de la IgD plasmática (>100 UI/ml o 14 mg/dl) en dos determinaciones separadas como mínimo en un mes, siendo este último un epifenómeno del proceso inflamatorio y no patognomónico del HIDS. En pacientes menores de tres años pueden presentar cifras de IgD normales. En el 82% de los pacientes también se detectan cifras elevadas de IgA (>260 mg/dl).

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica debe establecerse en pacientes pequeños con episodios inflamatorios recurrentes con adenopatías laterocervicales y síntomas digestivos. Los hallazgos de laboratorio pueden orientar y la confirmación llega a través de la detección de mutaciones en el gen *MVK*.

Tratamiento

No existe un tratamiento de elección. Algunos pacientes responden positivamente a corticoides en los brotes; sin embargo, ninguno de los fármacos habituales disminuye la intensidad ni la frecuencia de los episodios. Anakinra (2-5 mg/kg/día) y canakinumab (150 mg en <40 kg y 300 mg en >40 kg) se han demostrado como una buena alternativa terapéutica, pero se precisan de estudios a largo plazo.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TRAPS)

Trastorno autoinflamatorio con herencia autosómica dominante, descrito en 1999, que es debido a mutaciones en el gen que codifica para el receptor p55 del factor de necrosis tumoral.

Etiopatogenia y genética

Se transmite con carácter autosómico dominante. La mutación en el gen *TNFRSF1A*, situado en el brazo corto del cromosoma 12 (12p13), es causante de enfermedad. No se ha descrito relación directa entre la mutación y el

fenotipo clínico; sin embargo, el riesgo de amiloidosis secundaria está aumentado en aquellos pacientes portadores de una mutación que afecta a la cisteína (24% respecto al 2% de pacientes con otras mutaciones).

El mecanismo fisiopatológico permanece incierto, aunque la hipótesis más aceptada postula que la mutación provocaría una modificación tridimensional del receptor impidiendo el mecanismo regulador por el que cesa la transducción de la señal inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

La edad media de inicio del primer episodio inflamatorio son los tres años. Los episodios febriles son prolongados (desde cinco días hasta un mes), recurrentes cada 5-6 semanas y sin factores precipitantes bien identificados. Otros síntomas asociados son las mialgias localizadas y de carácter migratorio con placas de edema eritematoso y doloroso situadas sobre el área muscular afecta y que se desplazan de forma centrífuga, edema periorbitario, conjuntivitis, artritis/artralgias y dolor abdominal.

Laboratorio

Durante los episodios inflamatorios, y en ocasiones durante los periodos asintomáticos, se detectan niveles aumentados de reactantes de fase aguda (PCR, SAA-1, fibrinógeno, haptoglobina, ferritina y factores del complemento) y de VSG. El hallazgo más significativo es el nivel bajo del receptor soluble tipo 1 del TNF (inferior a 1 ng/ml) en los pacientes afectados durante las intercrisis, con valores normales durante las crisis.

Diagnóstico

La sospecha clínica debe plantearse tras haber descartado otras etiologías (infecciosas, neoplásicas o autoinmunitarias) y ante la presencia de episodios febriles de larga duración (>5 días) junto con otras manifestaciones clínicas ya descritas. La presencia de antecedentes familiares apoya el diagnóstico de sospecha; sin embargo, muchos de los portadores de mutaciones para TRAPS se reconocen como asintomáticos (Tabla 4). Desde 1997, el análisis molecular del gen *TNFRSF1A* confirma el diagnóstico definitivo ante una sospecha clínica.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales son controlar los síntomas, prevenir los episodios recurrentes y reducir el riesgo de amiloidosis. Como tratamientos habituales: los AINE para el control de la fiebre y la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día el primer día del brote, y disminuirla progresivamente en los 7-10 días siguientes, para el control del resto de los síntomas. Como agente ahorrador de corticoides y en pacientes

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF

1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios que abarcan un periodo temporal >6 meses:
 - Fiebre
 - Dolor abdominal
 - Mialgia migratoria
 - Exantema cutáneo
 - Conjuntivitis/edema periorbital
 - Dolor torácico
 - Artralgia o sinovitis monoarticular
2. Episodios de duración superior a cinco días
3. Sensible a glucocorticoides pero no a colchicina
4. Miembros familiares afectos (no siempre están presentes)
5. Cualquier etnia puede estar afectada

con síntomas persistentes, el etanercept, agente bloqueante del factor de necrosis tumoral, (0,8 mg/kg/semana) se ha demostrado parcialmente eficaz. Destacar anakinra y canakinumab (antagonistas del receptor de la IL-1) como alternativas terapéuticas eficaces en aquellos pacientes no respondedores a los tratamientos anteriores, sugiriendo que la IL-1 juega un papel fundamental en esta enfermedad, al igual que ya ha sido descrito en el resto de enfermedades autoinflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arostegui JI, Yague J. enfermedades autoinflamatorias sistemicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periodica. Med Clin (Barc). 2007;129:267-77.
- Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Arostegui JI, *et al.* Documento de consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. An Pediatr (Barc). 2011;74:194e1-e16.
- Dode C, Andre M, Bienvenu T, Hausfater P, Pechoux CH, Bienvenu J, *et al.* The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor

- necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2181-8.
- Drenth JP, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345:1748-57.
- Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJA, Rijkers GT, Duran M, *et al.* Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40: 579-84.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010; 140:784-90.
- Padeh S. Periodic fever síndromes. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:577-609.
- Ramos M, García M, Rosas J, Calvo J, Font J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatólogicas. Barcelona: Ed. Masson; 2005.
- Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, *et al.* A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48:395-8.