

Fiebre Mediterránea familiar: Un diagnóstico a tener en mente

María Isabel González Z.¹ y Silvia Castillo T.^{1,2}

Familial Mediterranean fever: A diagnosis to keep in mind

Familial Mediterranean Fever is a hereditary inflammatory disease of predominantly autosomal recessive inheritance, produced by mutations in the MEFV gene that is found on the short arm of chromosome 16, characterized by recurrent episodes of fever accompanied by peritonitis, pleuritis, arthritis or erysipelas-like erythema. An episode lasts from one to three days, and its frequency is very variable. This disease is more frequent among Mediterranean populations, Jews from North Africa (not Ashkenazi), Armenians, Turks and Arabs. However, in recent years more cases have been reported in countries not related to this area. There are no formal studies of epidemiology in Chile. We present the case of one patient of Egyptian/Jewish ancestry, and the case of a family of German/Spanish ancestry, all Chileans with semiology and characteristic evolution of familial Mediterranean fever and heterozygous positive molecular study. The absence of diagnosis in non-Mediterranean countries may be due to the lack of awareness of this disease. In Chile there has been a rise in cases given by migrants and their offspring, so it is very important to keep in mind as possible diagnosis in case of pain and fever of unknown origin. On the other hand, the familial Mediterranean fever is mainly of autosomal recessive inheritance, but dominant variants have been described. Both cases described in this work present the variant in which the disease manifests itself in its heterozygous form, generating an autosomal dominant inheritance, which would increase the number of affected individuals in the population.

Key words: Familial Mediterranean Fever, inflammatory disease, MEFV gene.

Resumen

La fiebre mediterránea familiar es un trastorno auto inflamatorio hereditario de herencia predominantemente autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen MEFV que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16, y que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre acompañada de peritonitis, pleuritis, artritis o eritema tipo erisipela. Un episodio dura entre uno y tres días, y su frecuencia es muy variable. Esta enfermedad es más frecuente entre las poblaciones mediterráneas, judíos del norte de África (no ashkenazíes), armenios, turcos y árabes. Sin embargo, en los últimos años se han reportado más casos en países no relacionados con esta área. No hay estudios epidemiológicos formales en Chile. Presentamos el caso de una paciente de ascendencia egipcia/judía, y el caso de una familia de ascendencia alemana/española, todos chilenos con semiología y evolución característica de fiebre mediterránea familiar y estudio molecular positivo heterocigoto. La falta de diagnóstico en países no mediterráneos puede deberse a la falta de conocimiento de esta enfermedad. En Chile han aumentado los casos dado el aumento de migrantes y sus descendientes, por lo que es importante tener este diagnóstico como posibilidad en caso de dolor y fiebre de origen desconocido. Por otro lado, la fiebre mediterránea familiar es principalmente de herencia autosómica recesiva, pero se han descrito variantes dominantes. Los dos casos descritos en este trabajo presentan la variante en la que la enfermedad se manifiesta en su forma heterocigota, generando una herencia autosómica dominante, lo que aumentaría el número de individuos afectados en la población.

Palabras clave: Fiebre Mediterránea Familiar, enfermedad inflamatoria, gen MEFV.

¹Hospital Clínico Universidad de Chile, Sección Genética.
²Clínica Alemana de Santiago, Laboratorio Clínico, Sección Citogenética.

Recibido: 8 de marzo de 2019
Aprobado: 23 de julio de 2019

Correspondencia a: María Isabel González Zalazar
Santos Dumont 999, Sector B, 5to piso, Sección Genética.
migonzalez1@mianudes.cl

Caso clínico

Introducción

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es un trastorno auto inflamatorio hereditario de herencia principalmente autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen MEFV que se encuentra en el cromosoma 16p13.3, caracterizada por episodios recurrentes de fiebre acompañada de peritonitis, pleuritis, artritis o eritemas tipo erisipela (placa roja, bien definida, solevantada, caliente y dolorosa). Un episodio dura entre uno y tres días, y su frecuencia es muy variable¹. El peritoneo es la membrana serosa más comúnmente afectada, por lo tanto, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los pacientes². La peritonitis se observa en alrededor del 95% de los pacientes, la sigue la sinovitis que se encuentra en 75% de los pacientes, pleuritis en 40% de los casos, amiloidosis en 50% y eritemas tipo erisipela entre 7- 40% de los casos³⁻⁵. La severidad de la enfermedad y la expresión de uno u otro síntoma se ve afectada según el tipo de mutación que presente el paciente, además de efectos ambientales⁶. Los pacientes son asintomáticos intercrisis⁷.

El diagnóstico es clínico, y se basa en los criterios clínicos Tel-Hashomer (Tabla 1), donde deben existir al menos dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores para un diagnóstico definitivo. Para un diagnóstico probable, se necesita un criterio mayor y un criterio menor⁸.

La presencia de otros síntomas es variable, entre los que destacan la esplenomegalia, mialgias, inflamación escrotal aguda, cefalea o determinadas formas de vasculitis⁹.

La mayor parte del tiempo, a los pacientes con FMF se los deriva a un gastroenterólogo antes del diagnóstico². Un problema importante de diagnóstico diferencial son los cuadros abdominales agudos, tanto de las enfermedades quirúrgicas abdominales como de las no quirúrgicas. La indicación de laparotomía es bastante frecuente si no se establece el diagnóstico de la enfermedad correctamente, e incluso conociendo el diagnóstico, no siempre es fácil diferenciarla de cuadros quirúrgicos como la apendicitis⁷.

Tabla 1. Criterios clínicos Tel-Hashomer

Criterios mayores	Criterios menores
Episodios febriles recurrentes con serositis (peritonitis, sinovitis o pleuritis)	Episodios febriles recurrentes
Amiloidosis de tipo AA sin una enfermedad predisponente	Eritemas tipo erisipela
Respuesta favorable al tratamiento regular con colchicina	Pariente de primer grado con diagnóstico de fiebre mediterránea familiar

El gen MEFV codifica la proteína pirina (o mannostrina) de 781 aminoácidos. A pesar de su importante papel en inmunidad y enfermedad, hasta la fecha, la función de la proteína pirina y su papel en la patogénesis de la FMF siguen siendo desconocidas. Informes iniciales basados en la predicción del análisis de su secuencia de aminoácidos, sugirieron que pirina podría actuar como un factor de unión al ADN nuclear¹⁰.

Esta proteína se expresa principalmente en inmunocitos y células dendríticas. Ahora se cree que puede actuar como regulador de los estímulos inflamatorios en los neutrófilos en la FMF, así como en otras enfermedades. Se ha visto que es un sensor inmune específico para modificaciones bacterianas de las Rho GTPasas, que detecta la actividad de la virulencia del patógeno¹¹.

Park et al (2016) demostraron que la proteína forma un inflamosoma cuando está mutada o en respuesta a la modificación bacteriana de la GTPasa RhoA¹².

Este gen tiene más de 300 variantes que se han asociado al fenotipo de FMF¹³, siendo la más frecuentemente observada en los pacientes sintomáticos la variante p.(Met694Val) en el exón 10, que se asocia a un fenotipo más severo².

Esta enfermedad es más frecuente entre poblaciones mediterráneas, judíos del norte de África (no ashkenazíes), armenios, turcos y árabes, llegando a la frecuencia de enfermos en algunas de estas poblaciones a 1/200 individuos¹. Sin embargo, en los últimos años se han reportado más casos en países no relacionados con esta área⁶. En Chile no hay estudios formales de epidemiología.

Una de las complicaciones de la FMF es la amiloidosis secundaria que afecta principalmente los riñones causando un síndrome nefrótico. El amiloide es una proteína que se deposita en ciertos órganos. Se visualiza preferentemente en los glomérulos renales, pero también hay depósitos de amiloide en el bazo, las suprarrenales, la glándula tiroidea y, con menor frecuencia, en otros órganos. No es específica de la FMF⁷.

La FMF se trata con colchicina, la que reduce la frecuencia y la severidad de los síntomas y previene el desarrollo de amiloidosis². En 5-10% de los pacientes con FMF, la colchicina no es eficaz para prevenir las crisis. Otro 5-10% de los pacientes son intolerantes a las dosis efectivas de colchicina y experimentan efectos secundarios graves¹⁴. En los últimos años, se han realizado estudios de eficacia de otros medicamentos sobre los pacientes resistentes al tratamiento con colchicina. Gül et al (2015) observan que Canakinumab fue eficaz para controlar la recurrencia del ataque en pacientes con FMF resistente a la colchicina. Van der Hilst et al (2016) determinaron que la terapia anti IL-1 parece ser una alternativa segura y eficaz para

los pacientes con FMF que no responden o no pueden tolerar la colchicina. Ben-Zvi et al (2017) realizaron un ensayo controlado aleatorio para un tratamiento con Anakinra y observaron mejoría en la sintomatología de los pacientes, por lo que también parece ser un tratamiento eficaz y seguro para la FMF resistente a la colchicina.

Casos

Presentamos dos casos, uno del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y otro de la Clínica Alemana de Santiago.

Caso Clínico 1

Paciente chilena de sexo femenino de 61 años, con historia de artralgiyas y fiebre desde edad temprana, aproximadamente los 3 años de edad, ocasionalmente asociados a distensión abdominal, diarrea intermitente y que ceden parcialmente solo con el uso de antiinflamatorios. Con la edad, la frecuencia e intensidad fue aumentando hasta presentar crisis tres veces por semana. Ella menciona que durante su vida acudió a una innumerable cantidad de médicos de diferentes especialidades y que en múltiples ocasiones se presentó en diversos servicios de urgencias sin obtener un diagnóstico.

La paciente nacida en El Cairo, tiene ascendencia egipcia paterna y judía materna, refiere que un tío paterno presentaba fiebres intermitentes y que un primo de su padre tenía el diagnóstico de FMF. El año 2017 se solicitó el estudio molecular en el Hospital Clínic de Barcelona, el cual informó una mutación heterocigota en el gen MEFV, variante p.(Met694Val) en el exón 10. Desde entonces está en tratamiento con colchicina, lo que ha disminuido la frecuencia de sus crisis.

La paciente presenta los siguientes criterios clínicos de diagnóstico: Episodios febriles recurrentes con serositis (sinovitis y peritonitis), respuesta favorable al tratamiento con colchicina. Ambos criterios mayores con lo que se cumple el diagnóstico clínico.

La paciente es madre de tres hijos, ninguno de ellos sintomático, dos de los cuales se han realizado el estudio genético. El resultado de uno de ellos fue positivo para la misma mutación que su madre en forma heterocigota, el otro resultado aún está pendiente (Figura 1).

Caso Clínico 2: Caso familiar

Paciente de 49 años, chileno de ascendencia alemana/hispánica, que desde los 20 años recuerda episodios de dolor abdominal intensos, asociados a fiebre de hasta 39°C, de pocos días de duración y con una frecuencia aproximada de cada tres meses. Refiere que por años acudió a servicios de urgencia con variados

diagnósticos, incluyendo cáncer. Se le indicó cirugía en múltiples oportunidades, las cuales rechazaba ya que sabía que el dolor pasaba en unos días.

Tiene una hermana con síntomas similares, y 2 hijas, de 15 y 10 años. Esta última presenta dolores abdominales desde los 6 años cada 2 meses, no asociado a fiebre. El año 2018 se realiza estudio molecular del gen MEFV al paciente que informa una mutación heterocigota en el gen, variante p.(Met694Val) en el exón 10. Esta misma mutación se encuentra posteriormente en su hermana y su hija menor, siempre en heterocigocidad.

Esta familia no ha utilizado tratamiento con colchicina.

El paciente presenta los siguientes criterios clínicos de diagnóstico: Episodios febriles recurrentes con serositis (peritonitis), FMF en familiares de primer grado. Un criterio mayor y un criterio menor con lo que se obtiene un diagnóstico clínico probable (Figura 2).

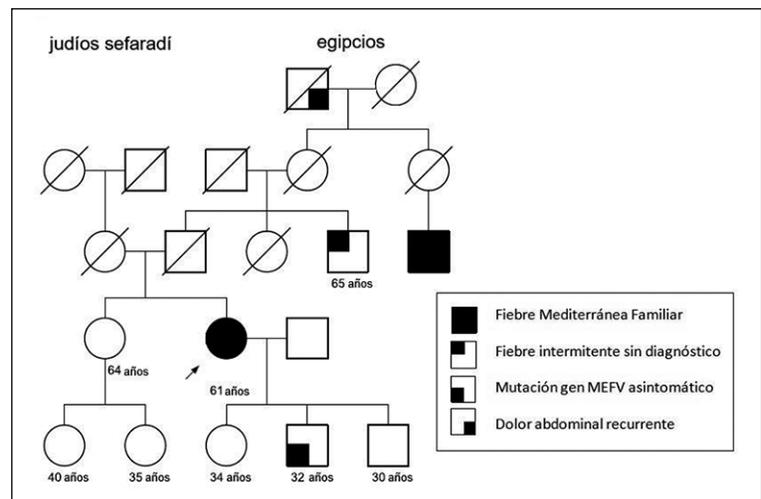


Figura 1. Genealogía familia caso 1, la flecha indica el paciente que fue evaluado en el Servicio de Genética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

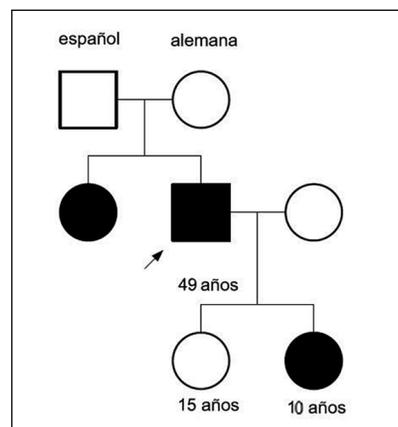


Figura 2. Genealogía familia caso 2, la flecha indica el paciente que fue evaluado en la Clínica Alemana de Santiago, cuyo examen fue entregado en el Servicio de Genética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Caso clínico

Ninguno de los casos presentados ha manifestado complicaciones por amiloidosis hasta el momento.

Hay registro de otro caso en el año 2010 de un paciente chileno sintomático, con mutación en el gen MEFV, A511V causado por un cambio de C>T en el nucleótido 1532 en el exón 5 en forma heterocigota. Además, se encuentra en el mismo paciente el polimorfismo R202Q (c.605G>A, p.Arg202Gln) que se ha reportado asociado a la enfermedad como heterocigoto compuesto. Esta asociación de mutaciones puede causar un defecto en la función de la proteína, lo que puede tener un rol en la enfermedad causándole la sintomatología al paciente¹⁵.

Discusión

La falta de diagnóstico en países no mediterráneos puede deberse al desconocimiento de esta enfermedad.

Chile es un país que tiene una ascendencia española importante dentro de su población, y los españoles a su vez tienen, en parte, ascendencia árabe. Por otro lado, Chile también es un país con ciudadanos judíos, por lo que es un país que no está exento de población de riesgo. Además, últimamente ha aumentado el número de migraciones, por lo que es importante tener a

la FMF como diagnóstico probable en caso de dolor y fiebre de origen desconocido.

Por otro lado, la FMF es principalmente de herencia autosómica recesiva, pero se han descrito variantes dominantes en 25% de los casos. Dos de los casos descritos en este trabajo presentan la variante en la que la enfermedad se manifiesta en su forma heterocigota, generando una herencia autosómica dominante, lo que aumentaría el número de individuos afectados en la población. Ambos casos presentan la misma variante p.(Met694Val) en el exón 10, que es una de las mutaciones más comunes causantes de la FMF.

El tercer caso presenta una mutación en forma heterocigota junto a un polimorfismo, lo que genera la enfermedad como un heterocigoto compuesto.

Son pocos los casos de FMF que se encuentran en Chile, sin embargo, es un diagnóstico que hay que tener en cuenta. Su determinación es muy importante para el paciente, ya que reafirma la veracidad de sus síntomas, lo que genera mayor empatía por parte de sus familiares y conocidos.

Adicionalmente, e igualmente importante, podría evitarle medicamentos erróneamente indicados incluyendo tratamientos psiquiátricos y quimioterápicos, e incluso podría evitarle cirugías que, además de innecesarias y costosas, siempre conllevan un riesgo para el paciente.

Referencias

- Mañé F, Raggio V. Fiebre mediterránea familiar: una afección frecuentemente subdiagnosticada. *Rev Med Uruguay* 2006;22:231-5.
- Akman S, Yazici S, Ozturk C. Gastrointestinal evaluation in colchicine-treated familial Mediterranean fever patients with chronic abdominal pain: Cases series. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:e649-e54.
- 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.
- García-González A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:139-50.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
- Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1447-53.
- Aguirre Errasti C, Buades Reines J. Fiebre mediterránea familiar. *Med Integral* 2002;40:14-20.
- Bahman Bashardoust. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. *J Nephropharmacol.* 2015;4:5-8.
- Reguera A, León MD, Aguayo C, Sánchez A. Fiebre y dolor abdominal recurrente. Fever and recurrent abdominal pain. *Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Los Arcos, Santiago de la Ribera, Murcia, España. Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:615.
- Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95:1451-5.
- Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature* 2014;513:237-41.
- Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol* 2016;17:914-21.
- Stella A, Cortellessa F, Scaccianoce G, Pivetta B, Settimo E, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: breaking all the (genetic) rules. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:463-7.
- van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics* 2016;10:75-80.
- Akar N, Ozturk A, Arslan C, Akar E, Castillo S, Passalacqua C. A novel MEFV gene mutation (A511V) in a Chilean FMF Patient. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011;12:21-4.