



www.pediatric-rheumatology.printo.it

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

¿Qué es?

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es una enfermedad genética caracterizada por episodios recurrentes de fiebre que se pueden acompañar de dolor abdominal y torácico, así como de dolor e inflamación articular. Afecta generalmente a sujetos con ancestros originarios de la cuenca del Mediterráneo y de Oriente Medio, incluyendo a judíos (especialmente sefardíes), turcos, árabes y armenios.

¿Cómo es de frecuente?

La frecuencia de la enfermedad en poblaciones de alto riesgo es de alrededor de 1 a 3 pacientes por 1.000 individuos, considerándose una enfermedad rara en otras poblaciones. Desde que se ha descubierto el gen responsable de la enfermedad, sin embargo, la FMF está siendo diagnosticada cada vez con mayor frecuencia, incluso en poblaciones en las que se pensaba que era muy rara, como italianos, griegos y americanos.

La enfermedad comienza durante la primera década de la vida en más del 50% de los pacientes, y antes de cumplir los 20 años en alrededor del 90%. La FMF es algo más frecuente en varones que en mujeres (1,3:1).

¿Cuál es la causa de la enfermedad?

La FMF es una enfermedad genética. El gen responsable de la FMF, denominado MEFV, contiene la información necesaria para producir una proteína que participa en el control de la inflamación. Si este gen tiene una mutación (alteración de su estructura), como sucede en la FMF, esta regulación no puede ser llevada a cabo correctamente, y los pacientes sufren episodios recurrentes de fiebre elevada.

En la actualidad se están realizando investigaciones sobre otros genes que podrían estar implicados en la enfermedad o en su tratamiento.

¿Es una enfermedad hereditaria?

Sí. La FMF se hereda de manera autosómica (no ligada al sexo) recesiva. Esta herencia implica que para que se produzca la FMF tiene que haber mutaciones en las 2 copias del gen MEFV del paciente, tanto en la que procede de la madre como en la que hereda del padre. Dado que la presencia de mutaciones en una sola copia no produce síntomas, los padres pueden ser “portadores” de la enfermedad, esto es, pueden transmitir la FMF sin padecerla. Por ello la familiaridad de la enfermedad puede manifestarse no tanto en familiares próximos (padres, hermanos o abuelos) como en primos, tíos o parientes lejanos. Por otro lado, si uno de los padres tiene FMF y el otro es un portador, hay un 50% de posibilidades de que su hijo tenga la enfermedad.

¿Por qué ha tenido mi hijo la enfermedad? ¿Se puede prevenir?

Su hijo tiene la enfermedad porque sus dos copias del gen MEFV tienen mutaciones, siendo la única prevención posible evitar que esto suceda. Por ello es importante saber que la consanguinidad multiplica las probabilidades de que tanto el padre como la madre sean portadores; de hecho, en aproximadamente la cuarta parte de los pacientes los padres descienden de los mismos ancestros.

¿Es contagiosa?

No, la FMF no es una enfermedad contagiosa.

¿Cuáles son los síntomas más habituales?

El principal síntoma de la enfermedad es la fiebre recurrente, acompañada de dolor abdominal, torácico o articular. Un 90% de los pacientes presentan dolor abdominal, un 20-40% dolor torácico, y un 50-60% dolor articular.

El tipo de episodio más frecuente en niños consiste en brotes recurrentes de dolor abdominal y fiebre, aunque también pueden presentar sólo uno de los cuatro componentes en cada brote, o presentar cualquier combinación de síntomas (dolor abdominal y torácico sin fiebre ni dolor articular, o dolor torácico y articular sin dolor abdominal ni fiebre).

Los episodios son autolimitados (desaparecen solos), y duran de 1 a 4 días. Los pacientes se recuperan completamente al final de cada episodio, encontrándose totalmente normales entre los mismos.

Otra característica de los episodios de FMF es su gran variabilidad, incluso en un mismo niño, tanto en los síntomas presentes como en la intensidad de los mismos. Así, la fiebre oscila en los distintos brotes entre picos muy altos y apenas algunas décimas. Algunas crisis pueden ser tan dolorosas como para solicitar atención médica, habiéndose descrito episodios de dolor abdominal de tal intensidad que simulaban una apendicitis, por la que incluso han llegado a ser operados innecesariamente. Sin embargo, otros episodios pueden acompañarse sólo de molestias abdominales tan leves que pueden pasar desapercibidas, incluso en niños en quienes un episodio previo simuló una apendicitis. Es frecuente que durante las crisis de dolor abdominal se produzca un estreñimiento que se sigue, según va desapareciendo el dolor, de deposiciones blandas.

Por lo que respecta al dolor torácico éste suele ser unilateral y de intensidad variable, llegando en ocasiones a dificultar la respiración; como los demás síntomas, desaparece en pocos días sin dejar secuelas.

En lo referente a la afectación articular lo habitual es que en cada episodio sólo se afecte una articulación (monoartritis), casi siempre el tobillo o la rodilla; estas articulaciones pueden estar tan inflamadas y dolorosas como para impedir que el niño camine. En alrededor de un tercio de los pacientes se produce una erupción rojiza sobre las articulaciones implicadas. La afectación articular suele tener una duración algo más prolongada que el resto de las manifestaciones de la enfermedad –de 4 días a 2 semanas– hasta que se resuelve completamente. La artritis recurrente puede constituir el único síntoma de la FMF, por lo que se puede confundir con otras enfermedades reumáticas. En un 5-10% de los casos la afectación articular se hace crónica y produce cambios irreversibles.

La FMF puede producir una erupción característica en los miembros inferiores y sobre las articulaciones llamada eritema erisipeloides (muy parecido al producido por la erisipela).

Excepcionalmente la enfermedad puede producir otros síntomas recurrentes, incluyendo inflamación de la membrana que rodea el corazón (pericarditis), de los músculos (miositis), de las membranas que cubren el cerebro (meningitis) y del testículo (orquitis). Asimismo, hay vasculitis (enfermedades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos) como la púrpura de Schönlein-Henoch y la Poliarteritis Nodosa que se describen con mayor frecuencia en niños con FMF.

La complicación más importante de la FMF, el desarrollo de amiloidosis, se produce en los pacientes no tratados. La sustancia amiloide es una proteína especial que se deposita en ciertos órganos (riñones, hígado, intestino, piel, y corazón) causando una pérdida progresiva de su función, especialmente de la de los riñones. La amiloidosis no es una complicación específica de la FMF sino que puede aparecer en el curso de cualquier enfermedad inflamatoria crónica no tratada adecuadamente, como sucedía hace décadas con la tuberculosis. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de sustancia amiloide en el intestino o en los riñones.

Los niños que reciben colchicina a dosis adecuadas (ver ¿Cuál es su tratamiento?) no desarrollan esta complicación potencialmente mortal.

¿Es la enfermedad igual en todos los niños?

No, incluso en el mismo niño puede variar tanto el tipo de episodio como su duración o intensidad.

¿Es la enfermedad igual en niños y en adultos?

En general la FMF en niños es muy similar a la de los adultos. Hay ciertas características, como la artritis y la miositis, que son más frecuentes en niños y que, de hecho, se ven con menor frecuencia según aumenta la edad de los pacientes. Algo similar sucede con la orquitis, que es más frecuente en jóvenes que en adultos. La edad de comienzo de la FMF también es importante, ya que cuantos más años pasen sin tratar adecuadamente la enfermedad mayor es el riesgo de desarrollar amiloidosis.

¿Cómo se diagnostica?

No hay ninguna prueba específica para hacer el diagnóstico de FMF. Generalmente se sigue el siguiente esquema:

a) **Sospecha Clínica.** Sólo se puede considerar la posibilidad de una FMF cuando el niño ha presentado un mínimo de 3 episodios. Cierta información adicional, como el origen de la familia y los antecedentes de síntomas similares o de insuficiencia renal no explicada en otros parientes, puede contribuir al diagnóstico.

b) **Seguimiento.** Para poder confirmar el diagnóstico es necesario controlar muy estrechamente a los niños en los que se sospeche FMF. Se debe evaluar al paciente durante al menos uno de estos episodios febriles para realizar un examen físico completo y obtener análisis de sangre que permitan confirmar la existencia de inflamación.

Los análisis demuestran una elevación de los reactantes inflamatorios durante los episodios, que vuelven a cifras normales o casi normales una vez que desaparecen los síntomas. En esta etapa del diagnóstico también se pueden utilizar unos Criterios de Clasificación diseñados para ayudar a reconocer la enfermedad.

Si por el motivo que fuera no se pudiera explorar al niño durante uno de estos episodios se debe pedir a los padres que cumplimenten un “diario de síntomas” describiendo qué

sucede durante los mismos. Los análisis se pueden hacer en un laboratorio de su localidad.

c) **Respuesta al tratamiento con colchicina.** Aquellos niños con síntomas y analíticas muy sugerentes de FMF deben ser tratados con colchicina durante unos seis meses. Si el paciente tiene FMF dejará de presentar episodios, o su número, gravedad y duración será significativamente menor de la habitual.

Sólo después de completar estos pasos se aceptará que el paciente tiene FMF y se le indicará colchicina de por vida.

Dado que la FMF afecta a diferentes órganos es necesario que distintos especialistas participen en el diagnóstico y manejo de estos pacientes, incluyendo a pediatras generales y a otros especialistas pediátricos en enfermedades reumáticas (reumatólogos), riñón (nefrólogos) y aparato digestivo (gastroenterólogos).

d) **Análisis genético.** Actualmente se puede detectar la presencia de las mutaciones implicadas en el desarrollo de FMF en quienes se sospecha la enfermedad; el diagnóstico clínico se confirma cuando el paciente porta 2 mutaciones, una del padre y otra de la madre. Sin embargo, conviene tener presente que sólo entre un 70 y un 80% de los pacientes presenta alguna de las mutaciones descritas hasta la fecha, lo que implica que un porcentaje significativo de pacientes no tiene ninguna.

Por tanto, y a la vista de las limitaciones del diagnóstico genético (que además no se halla disponible en cada centro de cada país), hay que insistir en que el diagnóstico de FMF continua siendo clínico.

e) **Diagnóstico Diferencial:**

La fiebre y el dolor abdominal son dolencias muy comunes en la infancia, por lo que hacer el diagnóstico de FMF es difícil, incluso en poblaciones de riesgo. Identificar la enfermedad puede llevar hasta dos años, lo que puede ser importante dado que la enfermedad no tratada comporta un riesgo de desarrollar amiloidosis.

Otras enfermedades producen episodios recurrentes de fiebre acompañados de dolor abdominal y articular; la mayoría de estas enfermedades son también genéticas y se agrupan como síndromes febriles periódicos (ver el capítulo “Síndromes febriles recurrentes asociados a anomalías genéticas”) incluyendo el Síndrome Hiper IgD, TRAPS, CINCA, PFAPA, etc. Comparten ciertas características clínicas con la FMF pero cada una de ellas tiene sus propias características clínicas y analíticas que las diferencia.

¿Qué análisis o qué pruebas son útiles?

a) **Análisis de sangre.** Los análisis de sangre son importantes en el diagnóstico de los episodios de FMF ya que permiten detectar la existencia de inflamación. Para ello se utiliza la velocidad de sedimentación, la PCR, la fórmula leucocitaria y el fibrinógeno.

Estos análisis se repiten cuando el niño se encuentra asintomático para observar si se han normalizado, lo que ocurre en la tercera parte de los enfermos; lo más habitual, sin embargo, es que persistan algo elevados aunque sus valores hayan disminuido significativamente.

Los estudios genéticos se realizan asimismo en una pequeña muestra de sangre.

El último motivo para realizar análisis de sangre es para control del tratamiento con colchicina, que se realiza un mínimo de dos veces al año.

b) **Análisis de Orina.** Se deben realizar para detectar la presencia de proteínas (proteinuria) y de glóbulos rojos en la orina. La proteinuria puede ser debida a la propia crisis de FMF, con lo que sería transitoria, o por el desarrollo de amiloidosis, en cuyo caso sería persistente. En este caso estaría indicada la realización de otras pruebas para confirmar la existencia de amiloidosis secundaria, incluyendo la cuantificación de la proteinuria, y la realización de una biopsia rectal o renal para confirmar la presencia de sustancia amiloide.

c) **Biopsia rectal o renal.** La biopsia rectal es muy fácil de realizar y consiste en la obtención de una pequeña cantidad de tejido del recto. Si no demuestra amiloidosis hay que hacer una biopsia renal para confirmar el diagnóstico, lo que requiere que el niño pase una noche en el hospital. El material obtenido en la biopsia debe ser teñido y examinado al microscopio buscando depósitos de sustancia amiloide.

¿Cuál es su tratamiento?

El tratamiento de la FMF es sencillo y consiste en la administración de colchicina, un medicamento barato y desprovisto de efectos secundarios significativos. Una vez que se hace el diagnóstico el niño tiene que recibir esta medicación durante toda su vida. Si el tratamiento se realiza correctamente el 60% de los pacientes deja de tener episodios, el 30% tiene una mejoría parcial, y el 5-10% no tiene respuesta.

Este tratamiento no sólo controla los brotes de FMF sino que también elimina el riesgo de amiloidosis. Por ello es fundamental que los médicos expliquen tanto a los padres como a los pacientes una y otra vez la importancia de tomar la medicación, todos los días y a la dosis indicada. El cumplimiento del tratamiento es de suma importancia, ya que si se realiza adecuadamente la calidad y la expectativa de vida serán normales. La dosis no debe ser modificada sin consultar con el médico.

Durante los episodios no hay que aumentar la dosis de colchicina ya que ésta no tiene efecto sobre los brotes sino sobre las recurrencias, que es lo realmente importante.

La colchicina no presenta interacciones significativas con otras medicaciones.

Se han realizado algunos estudios con otros tratamientos como interferón gamma, anti-TNF y talidomida, aunque en la actualidad no hay suficientes datos sobre su eficacia y seguridad.

¿Cuáles son los principales efectos secundarios del tratamiento?

No es fácil para los padres aceptar que su hijo debe tomar colchicina durante toda su vida. Los posibles efectos secundarios de la medicina también representa un motivo de preocupación. La colchicina, sin embargo, tiene un buen perfil de seguridad, con unos efectos secundarios generalmente leves que por lo general desaparecen al bajar la dosis. El más frecuente de ellos es la diarrea.

Algunos niños no toleran la medicación, desarrollando una diarrea a la dosis indicada. En ellos hay que reducir la dosis hasta que sea bien tolerada, aumentándola poco a poco hasta alcanzar la dosis correcta.

También puede producir náuseas, vómitos y dolor abdominal; ocasionalmente puede disminuir el número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, que se recuperan reduciendo la dosis.

En casos excepcionales se ha descrito que produce debilidad muscular. Asimismo, es muy raro que a las dosis utilizadas produzca una disminución en el número de

espermatozoides. Las mujeres no tienen que dejar de tomar la colchicina durante el embarazo o la lactancia.

¿Cuánto tiempo debe durar el tratamiento?

El tratamiento preventivo debe durar toda la vida.

¿Qué papel tienen los tratamientos alternativos / no convencionales?

No existen tales terapias para el tratamiento de la FMF.

¿Qué tipo de revisiones y controles periódicos son necesarios?

Los niños tratados tienen que hacerse análisis de sangre y de orina al menos 2 veces al año.

¿Cuánto tiempo dura la enfermedad?

La FMF dura toda la vida.

¿Cuál es el pronóstico de la enfermedad?

Si se utiliza colchicina adecuadamente durante toda la vida los niños con FMF viven normalmente. Sin embargo, si hay un retraso en el diagnóstico o no se cumple el tratamiento aumenta el riesgo de desarrollar amiloidosis, lo que tiene un peor pronóstico. Los niños que desarrollan amiloidosis pueden llegar a necesitar un trasplante renal. El retraso del crecimiento no es un problema grave en la FMF, aunque algunos niños sólo tienen el estirón puberal cuando utilizan colchicina.

¿Tiene cura?

No, dado que se trata de una enfermedad genética. Sin embargo, el tratamiento de por vida con colchicina da al paciente la oportunidad de tener una vida normal, sin restricciones y sin riesgo de desarrollar amiloidosis.

¿Cómo afecta la enfermedad a las actividades cotidianas y al resto de la familia?

El niño y su familia tienen muchos problemas antes de que se haga el diagnóstico. Así, con frecuencia el niño tiene dolor abdominal, torácico o articular, por lo que tienen que llevarle al hospital, y algunos niños son operados innecesariamente. Una vez que se hace el diagnóstico tanto el niño como su familia llevan una vida casi normal, hasta el punto de que algunos olvidan que su hijo tiene FMF favoreciendo que interrumpan el tratamiento, lo que es peligroso. El único problema puede ser psicológico, ocasionado por tener que usar un tratamiento que dura toda la vida, aunque se puede mitigar con programas de educación para el paciente y su familia.

¿Puede ir al colegio?

La enfermedad puede afectar a la escolarización si los brotes son frecuentes. Sin embargo, una vez que comienzan a tomar colchicina este problema se resuelve. Los profesores deben recibir información acerca de la enfermedad y sobre lo que hay que hacer en caso de que tenga un episodio de FMF en el colegio.

¿Puede practicar deportes?

Los pacientes con FMF tratados con colchicina pueden practicar el deporte que deseen, siempre y cuando no exista una inflamación articular persistente que limite su movilidad; en este caso tendrían que adaptar el deporte que practican a sus limitaciones.

¿Pueden la dieta o el clima influir en el curso de la enfermedad?

No. La FMF es una enfermedad genética en la que ni la dieta ni el clima tienen influencia.

¿Se le puede vacunar?

Sí, los niños con FMF siguen el mismo calendario vacunal que los demás niños.

¿Cómo afecta a su sexualidad? ¿Puede tener complicaciones durante el embarazo?

Los pacientes con FMF tenían dificultades para tener niños antes de que se descubriera la utilidad de la colchicina en su tratamiento; desde entonces su fertilidad es equiparable a la del resto de la población. La colchicina se puede tomar durante el embarazo.