

## Síndromes febriles recurrentes con manifestaciones reumáticas

M. Boronat

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 6]: 503-505)

### INTRODUCCIÓN

Las fiebres periódicas del niño se caracterizan por episodios febriles de varios días de duración, que se repiten con una frecuencia variable, separados por intervalos en los que el niño está clínicamente sano. Su rasgo característico es la curva térmica y los signos clínicos asociados que incluyen dolores abdominales, artralgias/artritis, escalofríos, lesiones cutáneas, poliadenopatías.

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.

### FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Es una enfermedad genética, con patrón de transmisión autosómico recesivo.

Las primeras comunicaciones en la literatura médica son de 1908 con la descripción de un caso clínico por Janeway y Mosenthal. En 1945 se consideró una entidad médica separada, se la ha conocido con diversos nombres hasta el último de "fiebre mediterránea familiar" que alude a sus tres aspectos clásicos: herencia autosómica recesiva, población oriunda del Mediterráneo e historia de fiebres recurrentes.

### Epidemiología

La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes de los siguientes grupos de población: judíos, armenios, turcos y árabes, aunque debido a los fenómenos migratorios puede diagnosticarse en cualquier lugar de Europa y Estados Unidos. Con los últimos avances genéticos se cree que la enfermedad existe la antigüedad y que la prevalencia de portadores es diferente en los distintos grupos étnicos (1).

### Clínica

Suele debutar en la infancia; el 80% de los pacientes tienen un primer episodio antes de los 20 años. Predomina en varones 1.5-2/1. Las mujeres relacionan sus episodios febriles con el ciclo menstrual por lo que se ha sugerido la acción de las hormonas sexuales.

Además, muchas mujeres refieren que los episodios febriles desaparecen durante el embarazo para reaparecer tras el parto.

La clínica se caracteriza por episodios agudos de fiebre acompañados de dolor abdominal y/o pleurítico, artralgias/artritis. Puede existir un periodo prodrómico con escalofríos y sensación de malestar. Factores como el estrés, la menstruación o el cansancio pueden actuar como desencadenantes.

Las crisis duran entre 12 y 72 horas y la presentación clínica varía de una a otra crisis y en los distintos miembros de una misma familia.

El dolor abdominal afecta al 95% de los pacientes y es de intensidad variable, desde un cuadro de abdomen agudo hasta un dolor moderado.

La artritis suele ser monoarticular, de grandes articulaciones: rodilla, tobillo o muñeca, la presencia de erosiones articulares es rara así como la poliartritis migratoria. La evolución es corta aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes que siguen un curso crónico.

La lesión cutánea típica es de tipo erisipela, de 10 a 15 mm de diámetro, en la cara anterior de las piernas o dorso del pie, simétricas o unilaterales.

El dolor pleurítico se presenta en el 50% de los casos, es unilateral y raramente se acompaña de pericarditis.

### Laboratorio

Se caracteriza por leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda: VSG, PCR, fibrinógeno, amiloide A. La presencia de proteinuria superior a 0.5 g / 24 horas es sugestiva de amiloidosis.

### Genética molecular y patogenia

En 1992, se identificó el gen causante (2) de la FMF (MEFV) en el brazo corto del cromosoma 16. La proteína codificada por dicho gen se denominó *pirina* o *marenostrina* (según el grupo descriptor). Esta proteína cuyo peso molecular es de 86000 contiene 781 aminoácidos; se han descrito hasta 28 mutaciones, la mayoría en el exón 10. Las mutaciones más frecuentes son la M694V y la V726A; se necesitan dos mutaciones para que se desarrolle la enfermedad.

### Pronóstico y tratamiento

El pronóstico depende de la presencia de amiloidosis que en pacientes no tratados mayores de 40 años es del 60% y constituye su principal causa de muerte.

El tratamiento es la colchicina, que previene las crisis febriles en el 60% de los pacientes. La dosis oscila entre 0.5-1 mg/día, dosis única (3). Otros autores utilizan una estratificación de las dosis según la edad (4):

Niños menores de 7 años: 0.5 mg/día

Niños entre 7-12.6 años: 1 mg/día

Niños mayores de 12.6 años: 1.5 mg/día

Los efectos secundarios suelen ser poco importantes; los más frecuentes son náuseas y diarreas que casi siempre remiten al disminuir la dosis. La falta de respuesta al tratamiento es del 5 al 10% y se debe sobre todo a la falta de cumplimiento del mismo. La colchicina no es eficaz para tratar la crisis una vez establecida (5), en estos casos el diclofenaco puede ser útil. En el caso que la colchicina no evite la presencia de episodios febriles debe continuar administrándose para evitar la aparición de amiloidosis.

### SÍNDROME DE HIPER Ig D (HIDS)

Es una enfermedad autosómica recesiva. Fue descrita en 1984 por van der Meer (6), en seis pacientes de origen holandés, de edades comprendidas entre los 14-31 años, que presentaban fiebre superior a 38.5 °C acompañada de cefalea, escalofríos, diarrea, dolor abdominal y poliadenopatías.

Diez años más tarde se publicaban hasta 50 casos (7) y se constituyó el Grupo Internacional de Estudio del Síndrome de Hiper Ig D y se estableció el acrónimo HIDS para su determinación internacional.

La serie incluía pacientes adultos y pediátricos.

### Clínica

La mayoría de los episodios febriles se inician en el primer año de vida, a veces en el segundo o tercer mes. La fiebre dura de tres a siete días, a veces incluso meses, y la frecuencia es variable cada uno o dos meses en la primera infancia y después se va espaciando.

Se ha encontrado una fuerte asociación con las inmunizaciones y las crisis febriles por lo que se habla de "hiperrespuesta vacunal". Los síntomas que acompañan a la fiebre incluyen vómitos, diarrea, cefalea, dolor abdominal, artralgias/artritis, adenopatías cervicales y exantemas cutáneos.

### Laboratorio

En la fase febril hay Leucocitosis y presencia de reactantes de fase aguda, que se normalizan al ceder la clínica.

El hallazgo característico es la presencia de valores altos de Ig D (superiores a 100 UI /ml) aunque puede ser normal en pacientes menores de 3 años (8). En el

82% de los pacientes también se detectan niveles elevados de Ig A (8 y 9). Se han detectado diferencias en los valores de Ig D en parejas de hermanos afectados de dicho síndrome.

Durante las crisis se ha evidenciado un aumento de las citoquinas pro inflamatorias (10) y de la excreción urinaria de neopterina como marcador de respuesta inmune celular(11).

### Genética molecular y patogénica.

En 1999 se identificó el defecto genético que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y al mismo tiempo se detectan niveles altos de ácido mevalónico en la orina de los pacientes afectados de HIDS durante la crisis; debido a una reducción de la actividad de la mevalonato quinasa (MVK) y se llegó a la identificación de tres mutaciones del gen de dicho enzima, uno de los cuales, el V377, está presente en el 80% de los pacientes (12).

### Pronóstico y tratamiento.

Las crisis febriles están más presentes en la infancia y la adolescencia, pero después se van espaciando, aunque pueden estar presentes a lo largo de toda la vida. No se han comunicado casos de amiloidosis y la gran mayoría de las artritis no son erosivas aunque hay excepciones.

El tratamiento es descorazonador hasta la fecha, se han utilizado corticoides, colchicina e inmunosupresores en casos graves, pero sin una respuesta favorable.

### SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL TNF (TRAPS)

Su descripción data de 1982, cuando Williamson y cols (13) describieron una familia irlandesa de 16 miembros que presentaban episodios repetidos de fiebre, mialgias y una lesión eritematosa, migratoria y dolorosa. El patrón hereditario era autosómico dominante. Se denominó fiebre familiar Hiberniana (FHF). Más adelante, McDermott (14) confirmó las características clínicas del cuadro pero la presencia de amiloidosis en el curso evolutivo de la enfermedad agravó el pronóstico de la misma. En 1999, después del hallazgo del gen que codifica el receptor del TNF se pasó a denominar Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF, cuyo acrónimo es TRAPS.

### Clínica

Es heterogénea y varía en los distintos miembros de la familia. La duración de la crisis es variable. Debuta en la lactancia o la primera infancia.

La fiebre está siempre presente. El dolor abdominal debido a la inflamación de las serosas ocurre en el 95% de los pacientes. Los varones presentaron con mucha frecuencia hernia inguinal (8 de 10) y la mitad se que-

jaron de dolor testicular.

La lesión cutánea es de tipo erisipela, localizada en las extremidades y de carácter migratorio. La biopsia muestra un infiltrado perivascular inespecífico. Se acompaña de mialgias y limitación de la articulación contigua.

Las manifestaciones oculares consisten en inyección conjuntival y dolor ocular.

Los niños suelen presentar artritis de grandes articulaciones que evolucionan sin secuelas.

### Laboratorio

Leucocitosis, activación de los reactantes de fase aguda y del complemento, hipergammaglobulinemia policlonal, a expensas de la Ig A. El estudio del HLA no demostró una asociación evidente. Las biopsias de piel, ganglios y pleura sólo mostraron una inflamación crónica inespecífica.

El hallazgo más significativo es el nivel bajo del receptor soluble tipo 1 del TNF que es inferior a 1 ng/ml en los pacientes afectados. Aunque pueden haber valores normales durante las crisis y en pacientes con amiloidosis debido a la excreción renal.

### Patogenia y genética molecular

El gen responsable del TRAPS reside en el brazo corto del cromosoma 12. Se han identificado hasta 16 mutaciones distintas del receptor tipo 1 del TNF, todas ellas localizadas en los subdominios ricos en cisteína de los exones 2, 3 y 4 de la secuencia genómica (15). Se ha propuesto que los cambios de la estructura proteica interfieren en la ruptura del receptor, lo que supone una respuesta inflamatoria mantenida por la acción del TNF.

### Tratamiento y pronóstico

El uso de corticoides (Prednisona) a dosis altas consigue una mejoría importante al principio, pero luego se requiere ir aumentando las dosis.

Sobre la base de la patogenia de la enfermedad se ha utilizado Etanercept a dosis de 25 mg dos veces por semana.

El pronóstico dependerá de la presencia o no de amiloidosis, responsable de la insuficiencia renal y hepática.

## OTRAS ENFERMEDADES QUE CAUSAN FIEBRES PERIÓDICAS

### Urticaria familiar por frío

Es de presentación muy rara. De patrón hereditario autosómico dominante. Debuta en el primer año de vida.

Se caracteriza por un exantema maculo-papuloso, no pruriginoso que aparece tras la exposición al frío, acompañado de fiebre, escalofríos, artralgiyas y cefaleas. Puede cursar con amiloidosis.

### Síndrome de Muckle Wells

Es una enfermedad autosómica dominante.

Se caracteriza por la presencia de urticaria sin exposición al frío y una sordera neurosensorial progresiva.

Las crisis se acompañan de dolor abdominal y artritis.

El gen responsable de ambas enfermedades se ha localizado en el cromosoma 1 (1q44) y estarían causadas por dos mutaciones en el gen *C1AS1* que codifica una proteína con función inflamatoria (5).

## CONCLUSIONES

El estudio de las fiebres periódicas en el niño constituye un capítulo apasionante en el que aparte de una historia clínica detallada y una exploración física exhaustiva los conocimientos de genética molecular han contribuido sobre manera en el diagnóstico de un número importante de dichas enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

- Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium. *Medicine* 98; 77: 268-97
- Pras E, Aksentjevich I, Gruber L et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-13
- Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserosities) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 636-41
- Majeed HA, Carroll JE, Khuffash FA et al. *J Pediatr* 1990; 116: 997-99
- Drenth JP and van der Meer JV. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 24: 1748-57
- van der Meer JV, Vossen JM, Rald J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087-90
- Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JV and the International Hyper Ig D Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994; 73: 133-43
- Haraldsson A, Weemaal CM, De Boer AW et al. Immunological studies in the Hyper Ig D syndrome. *J Clin Immunol* 1992; 12: 424-8
- Klasen IS, Goertz JH, van de Wiel GA et al. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 58-61
- Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrigg et al. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995; 85: 3586-93
- Drenth JP, Powell RG, Brown NS et al. Interferon-gamma and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 683-6
- Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in *MVK* encoding mevalonate kinase cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 121-2
- Williamson LM, Hull D, Mehta R et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982; 51: 469-80
- McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 806-17
- McDermott MP, Aksentjevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55KD2 TNF receptor, *TNFR1* define a family of dominantly inherited antiinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44