

# Síndromes hereditarios de fiebre periódica

JUAN I. ARÓSTEGUI Y JORDI YAGÜE

Servicio de Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona. España.  
30864jag@comb.es; jyague@clinic.ub.es

Las enfermedades autoinflamatorias han sido definidas como enfermedades sistémicas caracterizadas por episodios inflamatorios recurrentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune o tumoral. En la actualidad se considera que dichas enfermedades son consecuencia de una disregulación en el control del proceso inflamatorio<sup>1</sup>. En los últimos 10 años han sido identificadas las bases genéticas causantes de algunas de estas enfermedades autoinflamatorias, y se ha comprobado que las proteínas alteradas tienen por función el control de la inflamación (tabla 1). Esto ha permitido incorporar el estudio genético entre las herramientas útiles para el diagnóstico definitivo de estas enfermedades, así como aplicar abordajes terapéuticos basados en su etiopatogenia.

Los síndromes hereditarios de fiebre periódica (SHFP) son el subgrupo mejor definido entre las enfermedades autoinflamatorias con una base genética conocida. Como todas las fiebres periódicas, los SHFP se caracterizan por episodios febriles, de duración variable (desde 2 días hasta

más de 3 semanas), separados por períodos asintomáticos de duración asimismo variable. Lo que los diferencia de otros tipos de fiebres periódicas (infecciosas, autoinmunes, tumorales) es su etiología genética, al ser causadas por mutaciones en genes que regulan la inflamación<sup>2</sup> (tabla 2).

## Entidades clínicas

Bajo el epígrafe de SHFP se agrupan entidades clínicas diferentes, todas ellas poco frecuentes, y caracterizadas por presentar episodios inflamatorios y febriles recurrentes, con una importante reacción de fase aguda. El diagnóstico definitivo en la práctica clínica puede generar problemas dado el solapamiento de síntomas que se observa entre los diferentes síndromes. Sin embargo, estas entidades pueden ser agrupadas en función del patrón de herencia en 2 grandes grupos. Entre las que presentan una herencia autosómica recesiva se encuentran la fiebre mediterránea familiar (FMF)<sup>3-5</sup> y el síndrome de hipergammaglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS)<sup>6-9</sup>, mientras que entre las que presentan una herencia autosómica dominante se encuentran el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS)<sup>10-12</sup> y los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). Esta última entidad en realidad engloba 3 enfermedades que fueron definidas de forma individual, pero que hoy día se considera que representan grados de gravedad diferente de una misma enfermedad: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS)<sup>13-15</sup>, que representaría la forma más leve, el síndrome de Muckle-Wells<sup>14-16</sup>, como forma de severidad intermedia, y el síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular (CINCA), también llamado enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (NOMID), que representaría la forma más grave<sup>15,17,18</sup>.

Desde un punto de vista clínico, en el diagnóstico diferencial de este tipo de síndromes deben valorarse parámetros tales como la edad de inicio, la duración y la periodicidad de dichos episodios, así como el cortejo de síntomas y signos clínicos acompañantes<sup>2</sup>. En la tabla 2 se esquematizan todas estas variables clínicas en cada uno de los SHFP, y se detallan las principales complicaciones que pueden aparecer como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

### Puntos clave

- Los síndromes hereditarios de fiebre periódica (SHFP) se caracterizan por episodios inflamatorios agudos, recurrentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune o tumoral.
- Dichos síndromes presentan una prevalencia baja, que puede dificultar el diagnóstico definitivo de estos pacientes.
- La fiebre mediterránea familiar es el SHFP más frecuente en nuestro entorno.
- El estudio mutacional de los genes asociados a los diferentes síndromes es una herramienta útil en el algoritmo diagnóstico en estos pacientes.
- La eficacia de los abordajes terapéuticos antiinflamatorios, así como el pronóstico de los pacientes, dependen del correcto diagnóstico del síndrome subyacente.

## Mecanismos etiopatogénicos

El hallazgo de alteraciones genéticas en proteínas involucradas en la inflamación o en su control ha permitido postular diversas hipótesis sobre las bases etiopatogénicas en estos síndromes, algunas de las cuales están pendientes de ser demostradas experimentalmente. Con los datos actuales, se vislumbran 2 grandes grupos etiopatogénicos. Por un lado, se encuentra el síndrome TRAPS, provocado por mutaciones en el gen *TNFRSF1A*, que codifica para el receptor 1 del TNF (TNFR1), y que funcionalmente originan un incremento de la señal inflamatoria mediada por dicho receptor<sup>11</sup>. En condiciones normales, el TNFR1 es una proteína localizada en la membrana celular, y transmite su señal al interior de la célula tras la unión a su ligando, el TNF. El mecanismo fisiológico normal de finalización de dicha señal inflamatoria consiste en la degradación proteolítica de la parte extracelular del receptor, y se genera la forma soluble del receptor 1 del TNF (sTNFR1), que tiene la capacidad de unir TNF y, en consecuencia, ejerce un efecto antagonista con respecto al receptor de membrana (fig. 1A). En el síndrome TRAPS, la hipótesis más aceptada para explicar el exceso de función observado postula que las mutaciones asociadas al TRAPS generan cambios en la secuencia de aminoácidos del TNFR1, que darían lugar a una pérdida o a una disminución del proceso homeostático de degradación proteolítica, con la consiguiente disminución del sTNFR1 en el medio extracelular y, en consecuencia, de su efecto antagonista<sup>11</sup> (fig. 1B). En el resto de SHFP conocidos, las proteínas afectadas se localizan funcionalmente alrededor de una estructura multipro-

teica intracelular denominada inflamasoma, que tiene por función la generación de la forma activa de la IL-1<sup>19</sup> (fig. 2A). El gen *CIAS1/PYPAF1/NALP3* codifica para la proteína criopirina/NALP3, que forma parte estructural del inflamasoma y que, cuando presenta mutaciones, origina las diferentes entidades clínicas englobadas bajo el epígrafe CAPS<sup>14,15,18</sup>. El gen *MEFV*, que está asociado con la FMF, codifica para la proteína pirina/marenostrina, que tiene la capacidad de unirse a la proteína ASC, componente estructural del inflamasoma, actuando como regulador negativo de éste<sup>19</sup>. En cuanto al gen *MVK*, que está asociado con el síndrome HIDS y con la aciduria mevalónica, codifica para el enzima mevalonato cinasa, que se encuentra en la ruta metabólica del colesterol y de los compuestos isoprenilados. Recientemente se ha propuesto que algunos de dichos compuestos isoprenilados puedan ser reguladores negativos de la actividad caspasa-1 del inflamasoma (fig. 2B). Así, la disminución de dichos compuestos durante los episodios inflamatorios en los pacientes afectados de HIDS podría dar lugar a un nexo de unión entre los defectos funcionales del enzima mevalonato cinasa y un síndrome de fiebre periódica<sup>20</sup>.

## Abordajes terapéuticos

En la FMF, el SHFP más frecuente de todos, el tratamiento continuo con colchicina tiene un doble objetivo: en primer lugar disminuir o hacer desaparecer los episodios inflamatorios y, en segundo lugar, ejercer un efecto preventivo de la aparición de amiloidosis secundaria, la complicación más temida de todos los SHFP<sup>3</sup>. En cuanto al síndrome TRAPS, los corticoides a altas dosis han resultado eficaces en el tratamiento de los brotes agudos,

Tabla 1. Relación de enfermedades autoinflamatorias con causa genética identificada

Enfermedad autoinflamatoria	Sinónimo	Gen asociado	OMIM
Artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné	Síndrome PAPA Artritis recurrente familiar	<i>PSTPIP1/CD2BP</i>	604416
Síndrome de Blau	Síndrome de Jabs Granulomatosis familiar juvenil sistémica Granulomatosis artro-cutáneo-uveal	<i>NOD2/CARD15</i>	186580
Sarcoidosis de inicio precoz		<i>NOD2/CARD15</i>	
Síndromes hereditarios de fiebre periódica			
FMF	Poliserositis familiar paroxística	<i>MEFV</i>	249100
HIDS	Fiebre periódica de tipo holandés	<i>MVK</i>	260920
TRAPS	Fiebre hiberniana familiar	<i>TNFRSF1A</i>	142680
CAPS			
1. FCAS	1. Urticaria familiar inducida por frío	<i>CIAS1/PYPAF1/NALP3</i>	1 120100
2. Síndrome de Muckle-Wells	2. Síndrome urticaria-sordera-amiloidosis	<i>CIAS1/PYPAF1/NALP3</i>	2 191900
3. Síndrome CINCA/NOMID	3. Síndrome urticaria-sordera-amiloidosis	<i>CIAS1/PYPAF1/NALP3</i>	2 191900

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man; PAPA: artritis piogénica estéril, acné y pioderma gangrenoso; FMF: Fiebre Mediterránea Familiar; TRAPS: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome; HIDS: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever; CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome; FCAS: Familial Cold-induced Autoinflammatory Syndrome; CINCA: Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome; NOMID: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; PSTPIP1: Proline-Serine-Threonine Phosphatase-Interacting Protein 1; CD2BP: CD2 Binding Protein; MVK: Mevalonate Kinase; TNFRSF1A: TNF Receptor Superfamily 1A.

**Tabla 2.** Características clínicas de los diferentes síndromes hereditarios de fiebre periódica

	FMF	HIDS	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA / NOMID
Herencia	Recesiva	Recesiva	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Edad inicio	< 20 años	< 1 año	< 20 años	< 1 año	Infancia	Neonatal
Duración de episodios	2-3 días	4-6 días	> 7 –10 días	< 24 horas	2-7 días	Variable
Periodicidad	1 episodio cada 2-4 semanas	1 episodio cada 4-5 semanas	3-4 episodios al año	Inducible por frío	4-6 episodios al año	Prácticamente afectación continua
Afectación gastrointestinal	Peritonitis estéril 85% casos	Dolor abdominal intenso Diarrea	Dolor abdominal intenso	Disconfort abdominal	Dolor abdominal	Hepatoesplenomegalia
Afectación musculoesquelética	Artralgias Artritis monoarticular	Artralgias Oligoartritis ocasional	Mialgias intensas Artralgias Artritis	Artralgias y mialgias ocasionales	Artralgias Artritis ocasionales Mialgias	Mialgias intensas, artralgias, artritis, artropatías deformantes, contracturas musculares
Afectación cutánea	Eritema erisipeloide	Rash maculo-papular	Rash migratorio centrífugo sobre mialgias	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme
Afectación ocular	Infrecuente	Infrecuente	Conjuntivitis Edema periorbital	Conjuntivitis	Conjuntivitis Posible papiledema	Papiledema bilateral con posible pérdida de visión
Signos distintivos	Eritema erisipeloide	Adenopatías cervicales ↑ IgD ↑ ácido mevalónico en orina durante los episodios	Episodios prolongados Mialgias y rash migratorio centrífugo Edema periorbital	Exantema urticariforme inducible por cambios bruscos de temperatura	Sordera neurosensorial, Amiloidosis secundaria	Meningitis crónica aséptica Sordera neurosensorial Artropatía deformante
Amiloidosis secundaria	5-20% Variable según etnia	Muy rara. Solo 1 caso descrito	2-24% Variable según la mutación	Muy rara	Frecuente (30%)	Rara
Proteína	Pirina/ Marenostrina	Mevalonato Kinasa	Receptor 1 del TNF	Criopirina / NALP3	Criopirina / NALP3	Criopirina / NALP3
Tratamiento	Colchicina	No existe tratamiento específico	Corticoides Etanercept	Corticoides Anakinra	Corticoides Anakinra	Corticoides Anakinra

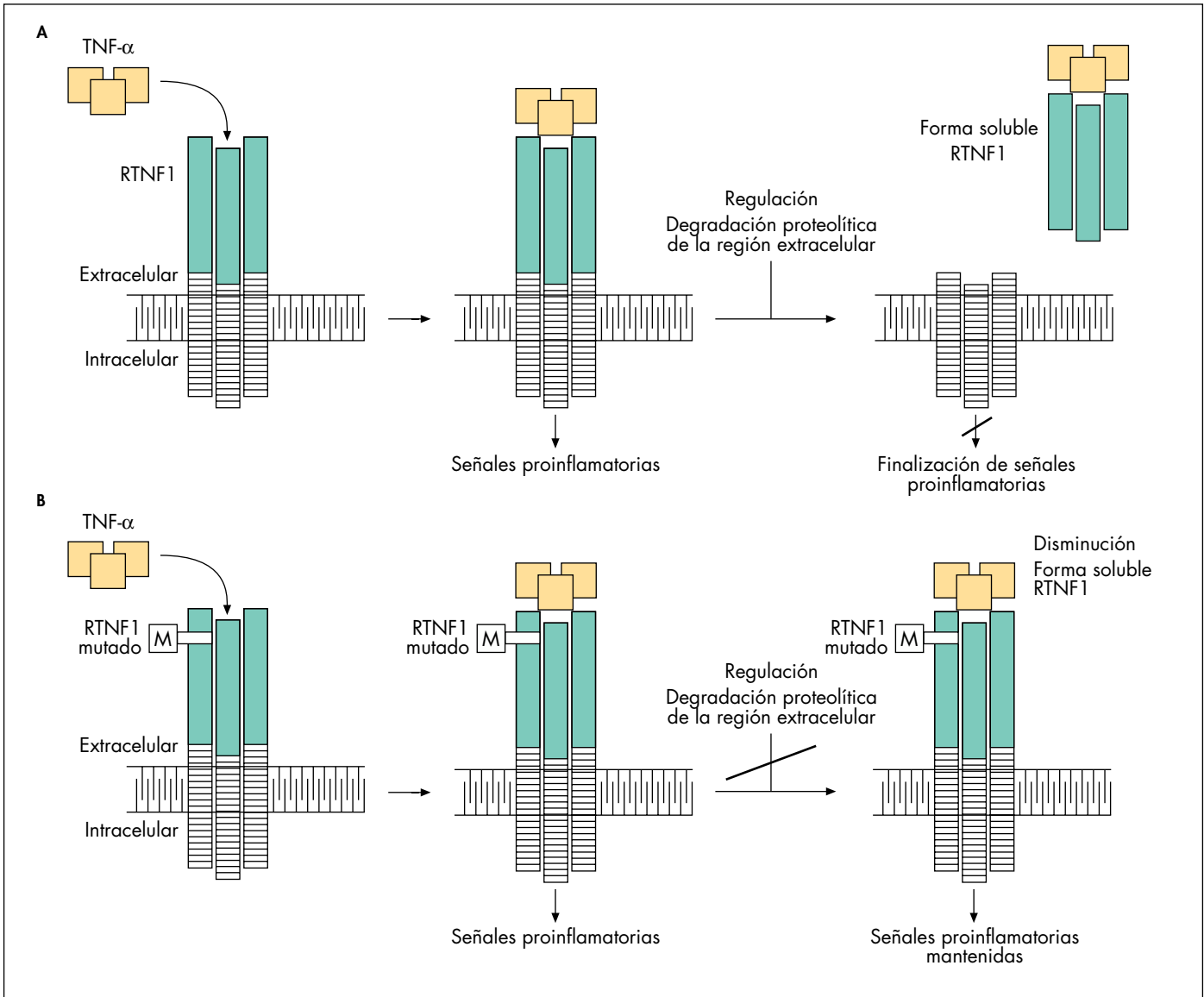
FMF: Fiebre Mediterránea Familiar; HIDS: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever; TRAPS: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome; FCAS: Familial Cold-induced Autoinflammatory Syndrome; MWS: Muckle-Wells Syndrome; CINCA: Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular syndrome; NOMID: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease.

si bien su empleo en tratamientos prolongados es más difícil de llevar a cabo, por sus efectos secundarios. Recientemente, se ha comprobado la eficacia clínica del bloqueante del TNF etanercept en algunos casos<sup>21,22</sup>, y del antagonista del receptor de la IL-1 anakinra en un sólo caso. Precisamente este último fármaco ha demostrado una eficacia clínica sorprendente en todas las formas clínicas de CAPS<sup>23-25</sup>.

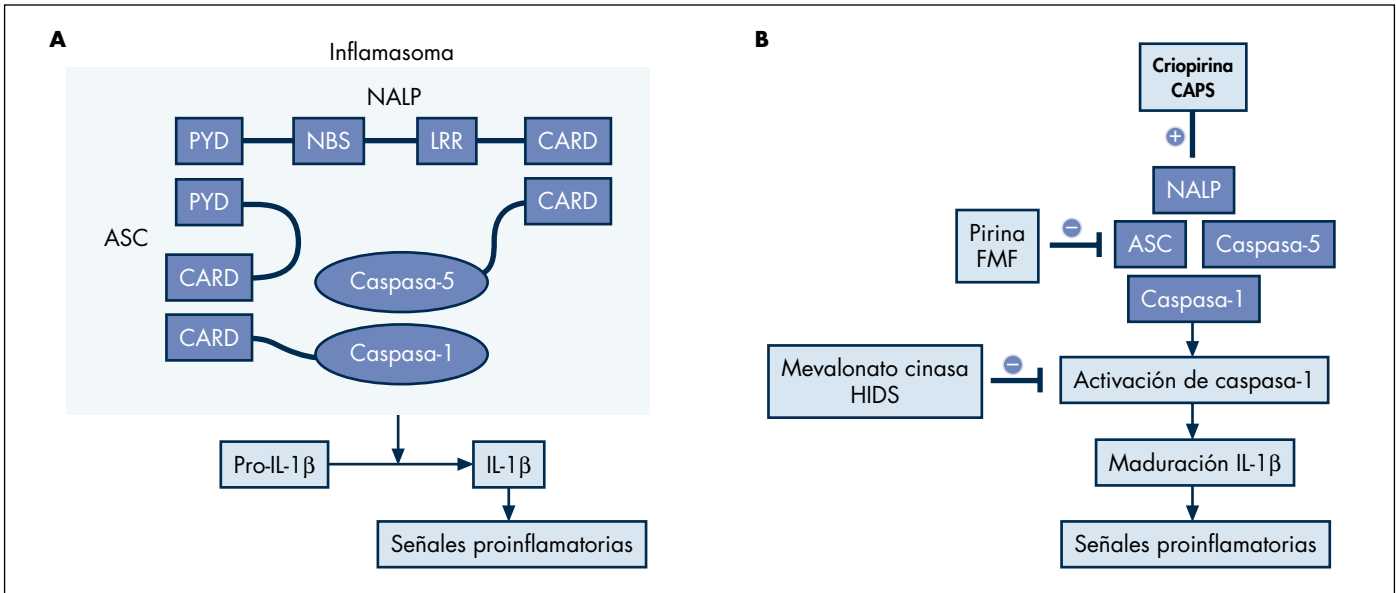
En lo referente al síndrome HIDS, no hay en la actualidad un tratamiento de primera línea como en todos los anteriores SHFP. No obstante, han sido descritas, de forma individual, respuestas parciales o positivas con múltiples medicamentos: colchicina<sup>26</sup>, glucocorticoides<sup>27</sup>, AINE<sup>28</sup>, bloqueantes del TNF<sup>29</sup> e hipolipemiantes de la familia de las estatinas<sup>30</sup>.

## Conclusiones

Los SHFP son entidades clínicas debidas a trastornos hereditarios en proteínas involucradas en el control de la inflamación. Dada su baja prevalencia, y debido al solapamiento de signos y síntomas, el diagnóstico diferencial de dichos síndromes puede ser difícil. La disponibilidad de estudios mutacionales de los genes involucrados se ha convertido hoy día en una herramienta útil para alcanzar el diagnóstico definitivo de estos pacientes, profundizar en los mecanismos etiopatogénicos subyacentes e instaurar un tratamiento personalizado.



**Figura 1.** A) Representación esquemática de la transducción de señales a través del receptor 1 del TNF y su regulación mediante la degradación proteolítica de la región extracelular. B) Modelo fisiopatológico propuesto para el síndrome TRAPS.



**Figura 2.** A) Representación esquemática del inflammasoma. B) Representación esquemática de la vía de transducción de señales del inflammasoma y localización de las proteínas asociadas a diferentes SHFP. (+): regulador positivo; (-): regulador negativo.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Hull KM, Shoham N, Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:61-9.
- Drenth JPH, Van Der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748-57.
- Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:268-97.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90:797-807.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17:25-31.
- Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobato S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984;1:1087-90.
- Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome: The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine*. 1994;73:133-44.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, De Koning TJ, Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:175-77.
- Drenth JPH, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Van de Velde-Visser SD, De Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999;22:178-81.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghiani PJ. Familial Hibernian Fever. *Q J Med*. 1982;204:469-80.
- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97:133-44.
- Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh A, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*. 2002;81:349-68.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:615-20.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Koloder RD. Mutations of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:301-5.
- Aróstegui JI, Aldea A, Modesto C, Rua MJ, Argüelles F, González-Ensenat MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):4045-50.
- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM*. 1962;31:235-48.
- Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99:79-83.
- Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71:198-203.
- Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*. 2004;117:561-74.
- Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SHL, Buurman SWM, Houten SM, Wanders RJA, et al. Lack of isoprenoid products raises *ex vivo* interleukin- $\beta$  secretion in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2794-803.
- Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology*. 2003;42:235-9.
- Aróstegui JI, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr*. 2005;164:13-6.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:2583-4.
- Hawkins PN, Bybee A, Aganna E, McDermott MF. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2708-9.
- Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousoño C, Yagüe J. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-years-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology*. 2005;44:1072-3.
- Ostuni PA, Lazzarin P, Ongaro G, Gusi R, Todesco S, Gambari PF. Hyper-IgD syndrome: a new case treated with colchicine. *Clin Rheumatol*. 1988;7:398-401.
- Dios García-Díaz J, Álvarez-Blanco MJ. Glucocorticoids but not NSAID abort attacks in Hyper-IgD and periodic fever syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:925-6.
- Picco P, Gattorno M, Di Rocco M, Buoncompagni A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hyper-IgD syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:904.
- Takada K, Aksentjevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2645-51.
- Simon A, Drewe E, Van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:476-83.

## Bibliografía recomendada

Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:268-97.

*Artículo de revisión sobre aspectos históricos, epidemiológicos, recopilación de sintomatología clínica frecuente e infrecuente, aspectos genéticos tanto diagnósticos como evolutivos, correlaciones genotipo-fenotipo, posibles mecanismos fisiopatológicos, abordajes terapéuticos y complicaciones a largo plazo de la fiebre mediterránea familiar.*

Simon A, Cuisset L, Vincent MF, Van de Velde-Visser SD, Delpech M, Van der Meer JWM, et al. Molecular analysis of mevalonate kinase gene in a cohort of patients with Hyper-IgD and periodic fever: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med*. 2001;135:338-43.

*Artículo que recoge los resultados del análisis del gen MVK en una gran cohorte de pacientes con un diagnóstico clínico de síndrome HIDS, en el que se identifican por vez primera las 2 formas de la enfermedad: la forma clásica, con mutaciones en el gen, y la forma variante, sin mutaciones en dicho gen.*

Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh A, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine*. 2002;81:349-68.

*Artículo de revisión sobre aspectos clínicos, genéticos, correlaciones genotipo-fenotipo, mecanismos fisiopatológicos y abordajes terapéuticos del síndrome TRAPS. Asimismo, se postulan unos criterios de sospecha diagnóstica de dicho síndrome.*

Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 $\beta$ -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20:319-25.

*Artículo donde se demuestra, de forma experimental, que la alteración del procesamiento de la IL-1 es la base fisiopatológica de los síndromes asociados a la criopirina, y donde se explican los positivos resultados clínicos observados en este tipo de pacientes con el fármaco anakinra (Kineret®), una forma recombinante del antagonista del receptor de la IL-1 humana.*