

El espectro de la fiebre mediterránea familiar

M. Estébanez Muñoz, J. Gómez Cerezo y F. J. Barbado Hernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad cuyo protagonismo en los últimos años está resurgiendo gracias a los avances en genética molecular. El diagnóstico se establece por la clínica, presencia de accesos inflamatorios de fiebre y serositis, antecedentes familiares y estudio genético. La identificación de las mutaciones más prevalentes del gen MEFV permite confirmar formas atípicas o incompletas de FMF, que difícilmente podrían ser reconocidas basándose en los criterios mayores y menores clásicos. El conocimiento de este espectro clínico más amplio, permite dar una nueva perspectiva diagnóstica y terapéutica basada en el tratamiento con colchicina y prevención secundaria de la amiloidosis AA.

Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. El espectro de la fiebre mediterránea familiar. Rev Clin Esp. 2007;207(10):508-9.

The spectrum of familial mediterranean fever
Familial mediterranean fever (FMF) is a disease whose importance in recent years is reappearing thanks to the advances in molecular genetics. The diagnosis is established by symptoms, presence of inflammatory episodes of fever and serositis, family background and genetic study. Identification of the most prevalent mutations of the MEFV gene may confirm atypical or incomplete forms of FMS that are difficult to recognize based on the classical major and minor criteria. Knowledge of this more extensive clinical spectrum makes it possible to have a new diagnostic and therapeutic perspective based on the treatment of colchicine and secondary prevention of AA amyloidosis.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de fiebre periódica hereditaria o síndromes autoinflamatorios. Este grupo de enfermedades se caracteriza por manifestaciones sistémicas inespecíficas recurrentes asociadas a elevación de reactantes de fase aguda con estudio de autoinmunidad negativo y sin evidencia de infección¹. La patogénesis de estas enfermedades se basa en una alteración en el control de las vías de inflamación y apoptosis². La mutación se basa en las proteínas reguladoras, como la pirina en la FMF y la criopirina en los CAPS (criopirinopatías): el síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular, el síndrome de Mucke-Wells y el síndrome de urticaria familiar al frío³. En base al estado inflamatorio subyacente, el pronóstico de estas enfermedades lo va a marcar el desarrollo de amiloidosis reactiva o tipo AA^{4,5}.

La expresividad clínica de estos síndromes es polimorfa, inespecífica y, por tanto, infradiagnosticada. La FMF, principal representante de este grupo de enfermedades, se caracteriza por crisis de fiebre de entre 12 horas hasta 3 días de duración de periodicidad variable, asociada a dolor abdominal (95%), dolor torácico (45%), monoartritis periférica de grandes articulaciones y exantema erisipeloide (20%)^{1,6-9}. Sin embargo, existen formas atípicas en las que los brotes se prolongan un mes, el dolor abdominal se presenta sin fiebre, o

la monoartritis es la única manifestación de la FMF. Incluso el porcentaje de sacroileítis está aumentado en comparación con la población general¹⁰. Por esto es confundida con vasculitis sistémica, artritis séptica recurrente, artritis reumatoide juvenil o espondilitis anquilosante, etc. El reconocimiento de estas formas tiene gran interés porque el tratamiento precoz con colchicina protege del desarrollo secundario de amiloidosis. Por ello la FMF debería incluirse en el diagnóstico diferencial de las espondiloartropatías seronegativas que no responden al tratamiento estándar, se presentan con amiloidosis o son HLA B27 negativo^{4,10}, y sospechar ante cuadros compatibles con vasculitis sistémicas donde el tratamiento con corticoides controla parcialmente el cuadro clínico y los reactantes de fase aguda.

Ante la sospecha clínica de FMF está indicado el estudio genético. Un estudio positivo (homocigosis o heterocigosis compuesta) confirma el diagnóstico. Sin embargo, si sólo se demuestra mutación en uno de los alelos no podemos excluir la enfermedad, ya que el estudio sólo abarca cinco (M694V, V726A, V680I, E148Q, V694I) de las 80 mutaciones descritas, lo que representa un 70-80% de los pacientes^{1,6,7}. Incluso en un número reducido de pacientes no se identifica ninguna mutación, aun codificando la región entera. Es de interés considerar que las mutaciones menos frecuentes son precisamente las que se asocian a clínica atípica y además aparecen en poblaciones donde la enfermedad es menos prevalente, lo que dificulta el diagnóstico. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento con colchicina, ya que una buena respuesta terapéutica apoyará el diagnóstico.

Correspondencia: M. Estébanez Muñoz.
C/ San Leopoldo, 56, 1.ºA.
28029 Madrid. España.
Email: mirestmun@gmail.com

Aceptado para su publicación el 9 de abril de 2007.

En conclusión, la FMF debería ser sospechada ante cuadros recurrentes de fiebre, dolor abdominal, monoartritis con derrame con o sin fiebre que se asocian a elevación de reactantes de fase aguda. El estudio genético positivo confirma el diagnóstico, pero un resultado negativo no lo descarta. En estos casos una prueba terapéutica positiva con colchicina justifica el tratamiento a largo plazo, tanto para el control de los brotes como para evitar el desarrollo de amiloidosis renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1748-57.
2. Pradalier A, Cauvain A. The «self-inflammatory syndrome». *Pathol Biol (Paris)*. 2006; 54(3):171-8.
3. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72(3):184-96.
4. Grateau G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(6):929-44.
5. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005;5(3):87-98.
6. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):489-96.
7. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):108-17.
8. 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(2):227-53.
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism.* 2007;40(10):1879-85.
10. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2003;23(1):41-3.