

Síndromes febriles periódicos hereditarios: nuevas perspectivas sobre su conocimiento clínico y genético

C. Arnal Guimerá y C. Modesto Caballero

Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Bajo esta denominación se incluye un conjunto de síndromes caracterizados por la presencia de períodos de fiebre acompañada de otras manifestaciones inflamatorias, que remiten de forma espontánea, generalmente en el curso de unos días, para reaparecer de forma recurrente tras períodos libres de síntomas. Incluyen la fiebre mediterránea familiar (*familial mediterranean fever* [FMF]); el síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgD o hiper-IgD y fiebre periódica (*hyper-IgD syndrome* [HIDS]); el síndrome de fiebre periódica asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (*TNF receptor-associated periodic syndrome* [TRAPS]); el síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome* [CINCA]), también conocido como síndrome multisistémico neonatal; el síndrome de Mucke-Wells (*Mucke-Wells syndrome* [MWS]), y el síndrome de la urticaria fría familiar o, más recientemente, síndrome autoinflamatorio frío familiar (*familial cold autoinflammatory syndrome* [FCAS]). Todos ellos cursan con episodios de fiebre más o menos prolongados, síntomas abdominales por inflamación de la serosa peritoneal, adenitis mesentérica o diarrea, predominando una u otra localización de la inflamación según los síndromes, así como lesiones dérmicas polimorfas y síntomas osteomusculares, que incluyen artralgias, artritis y mialgias. Todos cursan con elevación de los reactantes de fase aguda durante las crisis; en las formas graves pueden permanecer moderadamente elevados entre las crisis. La IgD y habitualmente la IgA están elevadas en el HIDS, aunque también se han detectado elevaciones más moderadas en alguno de los otros síndromes.

El hecho de que en estas enfermedades se produzca un fenómeno inflamatorio, no mediado por in-

fección ni por un mecanismo autoinmune detectado, llevó a McDermott, en 1999, a proponer el término *autoinflamatorios* para definir estos síndromes recurrentes, junto con otras enfermedades que cursan con este tipo de inflamación^{1,2}. Esta denominación, así como las enfermedades que englobaría, puede ser discutida o consensuada, pero no deja de ser una terminología novedosa que incita a pensar en otros mecanismos inflamatorios distintos de los que se está habituado a tratar en las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

En los últimos 5 años se ha producido un notable avance en la identificación de los genes y las mutaciones relacionados con estas enfermedades. Así, tras la identificación, en 1992, del gen de la FMF³ en el cromosoma 16 (16p13), en 1997, se llevó a cabo su secuenciación y se describen determinadas mutaciones relacionadas con la enfermedad. Este gen codifica una proteína (denominada *marennostri-na* por el Consorcio Francés⁴ y *pirina* por el Consorcio Internacional⁵). Por ahora no se conoce con exactitud la función de esta proteína, aunque se está obteniendo alguna evidencia de su participación en el mecanismo de la inflamación a través de la regulación del factor del complemento C5a inhibidor^{6,7}, así como de la presentación de determinados dominios relacionados con la apoptosis y la activación del factor nuclear κB ⁸⁻¹⁰.

En 1999 se sospecha que una disfunción de la mevalonato cinasa (MVK) podría ser la responsable del HIDS, y se identifica el gen de esta enzima en el cromosoma 12 (12q24) y las mutaciones relacionadas con la enfermedad^{11,12}. La MVK es una enzima peroxisomal necesaria para la síntesis de colesterol a partir del HMG-CoA, y su déficit conduce a una acumulación de mevalonato en sangre y fluidos orgánicos y a una síntesis deficitaria de otros productos intermedios hasta la síntesis de colesterol. Estos productos tienen una función relevante sobre el metabolismo celular, con una amplia repercusión en todos los tejidos. Tampoco se conoce si el responsable de la puesta en marcha de la disfunción inflamatoria es la acumulación de mevalonato o si el responsable de los síntomas de la enfermedad es el déficit de los productos intermedios y su consiguiente repercusión en el metabolismo

Correspondencia: Dra. C. Arnal Guimerá.
Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Avda. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: 8394cag@comb.es

Manuscrito recibido el 28-11-2002 y aceptado el 29-11-2002.

celular. De cualquier forma, en ambos casos está por aclarar el mecanismo por el que la inflamación se desregula.

En 1998 se identifica en el cromosoma 12 (12q13) la susceptibilidad para el gen o genes responsables del TRAPS^{13,14}. En 1999 McDermott encuentra el gen del receptor p55 del TNF- α , denominado *TNFRSF-1A*, así como las mutaciones relacionadas con la enfermedad¹. En este síndrome parece más aclarado el mecanismo patogénico según el cual, en los pacientes con mutaciones en este gen, ante una estimulación del receptor celular del TNF, se ponen en marcha de forma correcta las señales de transducción nuclear inflamatorias, pero se produce de forma deficiente la fragmentación del dominio extracelular del receptor del TNF por acción de las proteasas, que permiten la liberación del fragmento terminal al medio extracelular transformado en receptor soluble (*shedding*) y, por tanto, en antagonista y frenador de la respuesta inflamatoria. Las mutaciones en la conformación del segmento terminal impedirían su fragmentación por las proteasas; en la mayoría de los pacientes se constatan concentraciones de receptores solubles de TNF disminuidas¹, aunque no en todos; por ello aún es posible la participación de otros mecanismos¹⁵.

En 1999 se encuentra, en el cromosoma 1, el *locus* 1q44, que es el responsable del síndrome de MWS¹⁶, y en 2000 se identifica, en el mismo *locus*, la región genómica relacionada con el síndrome FCAS¹⁷. Este *locus* corresponde al gen *CIAS1*, que codifica para la proteína criopirina. En 2001 se identifican, en el exón 3, las mutaciones de este gen asociadas con ambas enfermedades, lo que les confiere el carácter de alélicas¹⁸. En 2002 se identifica nuevamente el gen *CIAS1*, responsable del síndrome CINCA, y se describen, nuevamente en el exón 3, las mutaciones relacionadas con la enfermedad, no descritas en los otros dos síndromes: MW y FCAS¹⁹.

En 2000 estudios de ligamiento identifican, en el cromosoma 15, en la región 15q22-24, el gen relacionado con otra enfermedad recurrente de carácter familiar, el *pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum and acne* (PAPA)²⁰, que cursa con artritis agudas con líquido purulento aséptico y lesión dérmica pero sin fiebre, por lo que no se incluye entre los síndromes febriles periódicos. No obstante, posiblemente habrá que encuadrarlo en la clasificación más amplia de autoinflamatorios, ya que todavía no se han descrito mutaciones relacionadas con este síndrome y los pacientes comunicados son muy escasos, lo que hace prever que aún queden por identificar otros factores genéticos de los síndromes recurrentes.

Toda esta información, obtenida gracias a los avances en los estudios en materia genética, tienen una trascendencia clínica inmediata, pero al mismo tiempo abre nuevos interrogantes sobre el cono-

cimiento de su patogenia que incitan a su investigación.

La primera repercusión clínica será un mayor conocimiento de estos síndromes que, aunque poco frecuentes, seguramente no lo sean tanto como sugiere el escaso número de series publicadas. Algunos pacientes no son diagnosticados debido a que las manifestaciones clínicas son polimorfas, y habitualmente no aparecen todos los signos y síntomas propios de la enfermedad en todos los pacientes, y menos aún en cada crisis, por lo que es fácil que queden pacientes sin filiar (a ello contribuye el carácter autolimitado de éstas, con períodos asintomáticos que pueden ser prolongados). Asimismo, los distintos grados de penetrancia pueden dar lugar a manifestaciones clínicas más moderadas. La presencia de signos inflamatorios acompañando a la fiebre es común en todos los síndromes y a menudo sólo hay algún síntoma que es más característico de uno de ellos, por lo que será difícil establecer el diagnóstico en muchos casos si no se conoce a fondo sus características clínicas. La posibilidad de realizar un estudio genético será de gran ayuda ante la sospecha diagnóstica, pero no hay que olvidar que la búsqueda de las mutaciones asociadas con la enfermedad ha de ser dirigida partiendo de un análisis minucioso de los indicadores clínicos, que permitan establecer previamente un diagnóstico de presunción, que se tratará de confirmar por dicho estudio genético. En otros casos, el estudio genético pondrá de manifiesto nuestro error en el diagnóstico clínico, aunque estuviera basado en una correcta valoración de los síntomas; así, es posible que algún paciente considerado FMF no respondedor a la colchicina padezca, en realidad, otro síndrome recurrente²¹.

A pesar de la innegable ayuda de los estudios genéticos, todavía queda camino por recorrer, ya que aproximadamente en un 30-40% de los casos no se encuentra ninguna de las mutaciones descritas hasta la fecha^{22,23}; por esto, que no se detecten en un paciente no significa que no padezca la enfermedad diagnosticada clínicamente.

En estas enfermedades se dan una serie de circunstancias que invitan a su estudio, como el hecho de que distintas mutaciones en el mismo exón de un gen den lugar a síndromes recurrentes distintos pero con manifestaciones clínicas superpuestas, como ocurre en el síndrome de hiper-IgD y de la aciduria mevalónica (AM); en ambas afecciones se produce un déficit de la función de la enzima MVK, pero en la AM el déficit es muy marcado, dando lugar a una grave enfermedad que conduce al fallecimiento de algunos pacientes en edad infantil y cursa, en parte, con síntomas comunes al HIDS, como los brotes de fiebre y artritis. Si a esto se añade que en las dos enfermedades se han descrito determinadas mutaciones, como H20P, I268T y V367I del gen de la MVK, se puede pensar en la

participación de otros genes, en variaciones en su penetrancia o en la existencia de otros factores que modulan la expresión fenotípica de estas enfermedades²⁴.

De la misma forma, ya se ha visto cómo distintas mutaciones en el gen *CIAS1* en el cromosoma 1q44 se relacionan con tres síndromes: MW, FCAS y CINCA; los dos primeros comparten los mismos síntomas excepto la sordera neurosensorial en el MW y el desencadenante de las crisis por la exposición al frío en el FCAS; a su vez, ambos comparten síntomas con el CINCA, que se diferencia por la afectación de sistema nervioso central (SNC) y por la peculiar artropatía, ya que en este proceso el cartílago es un tejido diana. Otro punto en común son los posibles indicios de que tanto la criopirina del gen *CIAS1* como la pirina de la FMF comparten alguna función relacionada con las señales que activan el factor nuclear κ B, la síntesis de citocinas y la apoptosis^{8-10,25,26}. Las dos proteínas se expresan preferentemente en los polimorfonucleares^{18,27}, especialmente implicados en el proceso inflamatorio de las dos enfermedades. Asimismo, habría que citar la presencia de pacientes sintomáticos, difíciles de catalogar, en los que se han detectado mutaciones para dos enfermedades conjuntamente, como TRAPS y FMF, o la asociación de FMF con el síndrome de Crohn o con el de Behçet^{21,22}. Todo ello sugiere la existencia de algunos mecanismos de la inflamación comunes a los distintos síndromes periódicos.

Otro fenómeno todavía no bien conocido es el que conduce a la elevación de la IgD, con frecuencia asociado con el aumento de IgA, que dio lugar a la denominación del síndrome HIDS, aunque ya se habían detectado elevaciones menos marcadas en pacientes con FM o CINCA²⁸, así como en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con HIDS, pero en los que no se detectan mutaciones de la *MVK*, ni déficit de su función²³. La elevación de la IgD se perfila como un epifenómeno presente en estos síndromes, y que no se constata en los procesos inflamatorios autoinmunes.

Otra cuestión que se debe analizar es el riesgo de amiloidosis entre todas las enfermedades del grupo para detectar los factores predisponentes, implicación de otros genotipos asociados y, especialmente, su detección temprana, utilizando en la práctica clínica la cuantificación de la proteína C y de la proteína amiloide SAA, por su implicación en su depósito. El seguimiento analítico es especialmente importante, ya que no existe una correlación entre la intensidad de las manifestaciones clínicas y la presencia de amiloidosis, ya que ésta puede aparecer de forma silente o incluso a pesar del éxito de un tratamiento que controle las manifestaciones clínicas²⁹.

Un mejor conocimiento de las vías de la inflamación en estos síndromes, que se perfila en la biolo-

gía molecular, permitirá diseñar tratamientos más eficaces, ya que, salvo para los pacientes con FMF respondedores a la colchicina, no hay un tratamiento satisfactorio. Aunque en algunos casos las crisis se controlen con corticoides, pueden precisar dosis elevadas y repetidas, con los consiguientes efectos secundarios, se puede conseguir sólo un control parcial de la crisis en algunos casos o no evitar la actividad subclínica.

Analizados desde otra perspectiva, estos síndromes son de patología multidisciplinaria, en la que participan pediatras, ya que en la gran mayoría de los casos los síntomas se inician en la edad infantil; dermatólogos, ya que es frecuente que la lesión dérmica recidivante sea el motivo de consulta, incluso el signo guía que permita diagnosticar la etiología de los episodios febriles, y reumatólogos, ya que se producen síntomas articulares y musculares. También es multidisciplinario el abordaje de su estudio, ya que son necesarios los conocimientos de genetistas, bioquímicos, inmunólogos y clínicos, que permitan relacionar los hallazgos de los primeros con la variada expresividad clínica recogida por los últimos. Es un buen momento para participar en los estudios de correlación fenotipo/genotipo de carácter multicéntrico que se están diseñando, así como en las reuniones internacionales sobre síndromes febriles recurrentes hereditarios. Para los reumatólogos estos síndromes constituyen un buen acicate para introducirnos en el estudio de la genética, que es ya una vía de conocimiento puntera en nuestra especialidad. En este momento hemos de caminar junto a los otros especialistas, y no dejar de participar en el estudio y el seguimiento de estas enfermedades que, por sus manifestaciones clínicas, están pidiendo nuestra implicación.

Bibliografía

1. McDermott M, Aksentjevich I, Galon J, McDermott E, Ogunkolade B, 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.
2. Galon J, Aksentjevich I, McDermott M, O'Shea J, Kastner D. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479-86.
3. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, Balow J, Prosen L, Dean M, 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.
4. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25.
5. 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.
6. Latchman D. Transcription-factor mutations and disease. *N Engl J Med* 1996;334:28-33.
7. Babor B, Matzner Y. The Familial Mediterranean fever gene-cloned at last. *N Engl J Med* 1997;337:1548-9.
8. Bertin J, DiStefano P. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2001;7:1274.

9. Martinon F, Hofmann-double K, Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001;11:R118-20.
10. Richard N, Schaner P, Díaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:39320-9.
11. Drenth J, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, Van-der-Velde-Visser S, De-Jong J, 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.
12. Houten S, Kuis W, Duran M, De-Koning T, Van-Royen-Kerkhof A, Romeijn G, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
13. Mulley J, Saar K, Hevitt G, Rürchendorf F, Philips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:884-9.
14. McDermott M, Ogunkolade B, McDermott E, Jones L, Want I, Quane K, et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:1446-51.
15. Galon J, Aksentjevich I, McDermott M, O'Shea J, Kastner D. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479-86.
16. Cuisset L, Drenth J, Berthelot J, Meyrier A, Vaudour G, Wats R, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054-9.
17. Hoffman H, Wright F, Broide D, Wanderer A, Kolodner R. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000;66:1693-8.
18. Hoffman H, Mueller J, Broide D, Wanderer A, Koladner R. 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.
19. Feldmann J, Prieur A, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cor-tis E, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cell and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198-203.
20. Wise C, Bennet L, Pascual V, Gillum J, Bowcock A. Localization of a gene for familial recurrent arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2041-5.
21. Dodé C, André M. Bienvenu and the French Hereditary Recurrent Inflammatory Disorder Study Group. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2181-8.
22. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goos M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial mediterranean fever. *QJM* 2000;93:223-9.
23. Simon A, Ciusset L, Vicent MF, Van der Velde-Visser S, Del-pech M, Van Der Meer J, et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-IgD and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med* 2001;135:338-43.
24. Aldea A, Arostegui I, Yagüe J. Hereditary periodic fever syndromes. *Immunol* 2002;21:36-52.
25. Bertin J, DiStefano P. The Pyrin domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000;7:1273-4.
26. Matin S. Dealing the CARDs between life and death. *Trends Cell Biol* 2001;11:188-9.
27. Centola M, Wood G, Frocht D, Galon J, Aringer M, Farrell Ch, et al. The gene for the familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223-31.
28. Prieur A, Griscelli C. Aspect nosologique des formes systemiques d'arthrite juvenile a debut tres precoce. A propos de dix-sept observations. *Semin Hop* 1984;60:163-7.
29. Huall K, Kastner D. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2002;346:1415.