



NOTA TÉCNICA

Presentación atípica de un caso de fiebre mediterránea familiar

Pedro Sánchez Pellicer^a, Noel Hernández Rodríguez^a, Miguel Perdiguero Gil^b,
Marisa Graells Ferrer^{a,*}, Juan I. Arostegui^d, Miguel Trigueros Mateos^c, Paula Toro Soto^c y
Virtudes Chinchilla Chinchilla^a

^aServicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Alicante, España

^bServicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Alicante, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante, España

^dServicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, España

Recibido el 6 de abril de 2009; aceptado el 25 de junio de 2009

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Fiebre mediterránea familiar;
MEFV;
Heterocigoto;
Fenotipo II

Resumen

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es un síndrome hereditario de fiebre periódica caracterizada por ataques cortos de fiebre e inflamación multisistémica (poliserositis y sinovitis, principalmente). El desarrollo de amiloidosis, sobre todo renal, es la principal complicación. Los síntomas aparecen, en la mayoría de casos, antes de la segunda década de vida. Se trata de una enfermedad hereditaria monogénica y el gen asociado se llama *MEFV*. El diagnóstico genético puede ser de gran ayuda, aunque existen aspectos que todavía no están claros. En un porcentaje muy pequeño de pacientes, la enfermedad aparece de una forma atípica, es decir, más tardía e iniciando con amiloidosis, sin existir antecedente de ataques previos inflamatorios o fiebres periódicas. Es el fenotipo II de la FMF. Presentamos el caso de un varón de 24 años con amiloidosis renal que cumple estas características, donde el estudio genético resultó clave para el diagnóstico.

© 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Familial Mediterranean Fever;
MEFV;
Heterozygote;
Phenotype II

Atypical presentation of a case of Familial Mediterranean Fever

Abstract

Familial Mediterranean Fever is a periodic hereditary fever syndrome characterised by short fever attacks and multisystemic inflammation (mainly polyserositis and synovitis). The main complication is development of amyloidosis, particularly renal. In the majority of cases, symptoms appear before the age of twenty. It is a monogenic hereditary disease that is related to the *MEFV* gene. A genetic diagnosis may be helpful, although there are some aspects that are still not clear enough. A small percentage of patients present an

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: graells_mar@gva.es (M. Graells Ferrer).

atypical form, appearing later and debuting with amyloidosis but without any previous inflammatory attacks or periodic fevers. This form is Familial Mediterranean Fever phenotype II. We present the case of a 24 year-old with renal amyloidosis that presents these characteristics and in whom the genetic study was fundamental for the diagnosis. © 2009 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Se presenta el caso de un varón de 24 años que ingresa para estudio de insuficiencia renal en el Servicio de Nefrología de nuestro hospital. Refería hematuria macroscópica de 2 meses de evolución sin antecedentes médicos relevantes. Como hallazgos bioquímicos de interés se evidenció una proteinuria grave acompañada de un filtrado glomerular MDRD-4 de 45 ml/min. Se le realizó una ecografía Doppler abdominal, donde se observaron riñones pequeños hiperecogénicos. Ante estos hallazgos, y puesto que se trataba de un paciente joven, se decidió realizar una biopsia renal que determinó un parénquima renal con depósitos de amiloide AA y se concluyó que el paciente presentaba amiloidosis secundaria renal. Ya que la amiloidosis secundaria es un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común el depósito paulatino de una proteína insoluble en ciertos órganos¹, se amplió el estudio para filiar la causa y para ver el grado de afectación de otros órganos. Se comprobó que ningún otro órgano estaba afectado, tras estudios de imagen y tras realizar más biopsias. Se solicitó una serie de pruebas de laboratorio en función de las causas más frecuentes de amiloidosis secundaria renal²: paraproteínas en suero y orina, autoanticuerpos, determinaciones hormonales, pruebas reumáticas, serología frente a la hepatitis B y C, serología frente a diversos microorganismos bacterianos, prueba de Mantoux y determinación de la sustancia sérica amiloide A (SAA). Todos los resultados fueron normales, a excepción de los valores elevados de SAA de 34,6 mg/l (valores normales [VN]: 0–6,4). Debido a la ausencia de causa neoplásica, infecciosa o inflamatoria, se solicitó el análisis mutacional de genes asociados a síndromes autoinflamatorios, enfermedades caracterizadas por procesos inflamatorios recurrentes, en los que no se constata origen infeccioso, autoinmune ni tumoral³. Está descrito que son causantes de un porcentaje de las causas de amiloidosis secundarias². Actualmente es posible realizar el análisis genético de los síndromes hereditarios de fiebre periódica (fiebre mediterránea familiar [FMF], síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TNF] y el síndrome de hiperglobulinemia D y fiebre periódica), y también de los síndromes periódicos asociados a criopirina, de las granulomatosis sistémicas pediátricas y del síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (síndrome PAPA). Se decidió estudiar sólo el gen de la FMF, ya que en el resto la edad de inicio de la enfermedad es neonatal o bien en la infancia^{4,5} y es muy poco probable que los primeros síntomas aparezcan a los 24 años.

El gen asociado a la FMF se llama *MEFV*. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 16 y consta de 10 exones^{6,7}. El estudio genético, que analizó todas las secuencias exónicas e intrónicas del gen *MEFV*, reveló la presencia de la mutación E148Q en heterocigosis, que supone la sustitución de una citosina por una guanina en la posición 442 en el exón 2⁸. Con la secuenciación completa del gen se descartó la

existencia de alguna otra mutación más. Como juicio diagnóstico se afirmó que el paciente tenía una insuficiencia renal crónica secundaria a amiloidosis secundaria renal en un contexto de FMF. Se inició tratamiento con colchicina, aunque los niveles de creatinina en suero no se normalizaron y el paciente resultó candidato a trasplante renal. El tratamiento con colchicina es efectivo para evitar el desarrollo de amiloidosis en pacientes ya diagnosticados⁹, pero su eficacia no es completa si ya está instaurada. No obstante, se decide continuar el tratamiento para evitar el desarrollo de amiloidosis en el futuro riñón trasplantado.

Ante el resultado del estudio genético, también se solicitó a los progenitores y en la madre se evidenció la misma mutación que en el hijo (E148Q en heterocigosis), sin que presentara rasgo clínico alguno.

La FMF es un síndrome hereditario de fiebre periódica. Las 3 características más importantes se reflejan en su nombre: clínica de fiebre periódica, alta incidencia en poblaciones de la cuenca mediterránea y presencia de historia familiar. El inicio de la sintomatología, si bien es algo más variable que en otros síndromes autoinflamatorios, suele ser antes de la segunda década de vida (el 80% de los casos). La forma de presentación clásica es en forma de ataques cortos (6 a 96 h) de serositis (peritonitis, pleuritis o artritis) y fiebre, pudiendo aparecer lesiones cutáneas. Los pacientes suelen tener un ataque cada 5 semanas y los factores desencadenantes atribuidos son variables: *stress*, menstruación, etc.¹⁰. El desarrollo de amiloidosis secundaria, principalmente renal, proporciona el pronóstico de la enfermedad y es la principal complicación. Cuando la enfermedad se presenta con estas características clínicas típicas se corresponde con el fenotipo I.

Se trata de una enfermedad clásicamente asociada a ciertas poblaciones del Mediterráneo oriental, como en judíos, árabes, armenios y turcos, donde la tasa de enfermos y de portadores de alguna mutación es muy elevada. En las poblaciones mediterráneas más occidentales disminuye, pero se siguen documentando casos. Se trata del síndrome de fiebre periódica más prevalente a nivel mundial, y afecta a más de 10.000 personas¹⁰.

Las bases genéticas de la enfermedad se establecieron en 1997 cuando se atribuyó a mutaciones en el gen *MEFV*^{6,7}. Se documentan actualmente 180 mutaciones, todas recopiladas en la base de datos INFEVERS (URL: <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers>). En la mayoría de los casos son sustituciones puntuales a la altura de los exones 2, 3, 5 y 10. Las 5 mutaciones más frecuentes son E148Q, M680I, M694V, M694I y V726A, que aparecen hasta en un 70% de los enfermos con diagnóstico genético¹¹.

La metodología empleada al realizar el estudio genético fue la siguiente: se aislaron los leucocitos de una muestra de sangre total anticoagulada con etilendiaminetetracético (EDTA) empleando un gradiente de densidad con dextrano¹².

Se extrajo el ADN de estas células y se amplificó a nivel del locus del gen *MEFV* mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, utilizando cebadores específicos⁷. El producto de amplificación se purificó y se volvió a secuenciar bidireccionalmente; después, se sometieron los productos de secuencia a electroforesis capilar en un secuenciador automático (ABI 3100, Applied Biosystems). Las secuencias problema se analizaron con respecto a unas secuencias consenso. Existen otras maneras de abordar el estudio, como utilizar enzimas de restricción y analizar exones donde se localizan mutaciones frecuentes¹³. También existen métodos comerciales basados en tiras de celulosa con sondas de ADN, que mediante hibridación con los productos de amplificación son capaces de detectar hasta 12 mutaciones¹⁴. Fundamentalmente, esto debe depender de los datos clínicos de los que se disponen y de la sospecha diagnóstica, y de si estamos ante pacientes pertenecientes a una población con elevada incidencia. En nuestro caso se analizó todo el gen, con lo que se descartó la presencia de otra mutación poco frecuente.

La enfermedad se presenta de forma atípica en muy pocos casos, con puntos diferentes a la forma clásica. Aparece de forma más tardía, avanzada la segunda década de vida, con síntomas derivados sólo de amiloidosis secundaria y sin afectación multisistémica recurrente¹⁵. Los pacientes con estas características se engloban dentro del fenotipo II de la FMF, que se describió en las primeras series de pacientes y se confirmó con la secuenciación completa del gen¹⁶. El caso expuesto presenta estas características. Presenta únicamente amiloidosis secundaria renal y la causa se estableció mediante el estudio genético solicitado al descartar las causas principales de amiloidosis secundaria. Una particularidad es que la mutación E148Q detectada no predispone a desarrollar la enfermedad con estas características. El porcentaje de distribución en los pacientes es el mismo en aquéllos con una forma de presentación clásica que en aquellos que únicamente presentan amiloidosis¹⁶. Se trata, además, de una mutación bastante frecuente en los pacientes afectados¹¹.

No se conoce con exactitud qué patrón de herencia sigue la enfermedad. Clásicamente se ha descrito como autosómico recesivo pero existen argumentos en contra. En hasta un 40% de los enfermos diagnosticados de FMF se detecta una sola mutación¹⁷ y existen casos publicados de familias portadoras de mutación con patrón de herencia dominante¹⁸. La heterogenicidad genética es manifiesta e indica que posiblemente existan aspectos de la enfermedad sin definir. Esto viene bien reflejado en el caso expuesto, ya que madre e hijo son portadores de la misma mutación, con características clínicas opuestas: afectación grave y ausencia de síntomas. La penetrancia incompleta de la mutación E148Q también se ha descrito⁸.

El gen *MEFV* codifica a una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina o marenostina. No se conoce cómo exactamente, pero actúa como un autorregulador inflamatorio supresor¹⁹, interviniendo en la respuesta inmune innata. En los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, donde se encuentra muy expresada, tiene alguna función reconocida, que limita la formación de la caspasa 1 e inactiva la ruta de síntesis de citoquinas proinflamatorias²⁰. También tiene cierto control sobre la actividad de la enzima inactivadora del factor quimiotáctico del complemento C5a, regulando su

degradación. Los defectos en su conformación, provocados por alguna mutación en el gen *MEFV*, se asocian a estados inflamatorios clínicos o subclínicos, y precisamente éstos son los que activarían los procesos amiloidogénicos y el consecuente depósito de la sustancia amiloide A en los órganos de reserva de los enfermos.

En conclusión, se trata de una enfermedad rara en nuestro medio, que se presenta de forma atípica en el caso que se muestra y que se diagnostica al valorar la presencia de un síndrome autoinflamatorio, al no filiar la causa de amiloidosis secundaria renal. El estudio genético es de gran ayuda y la búsqueda de la mutación asociada va dirigida en función de los datos clínicos (con la clínica sólo era compatible la FMF, no otros síndromes autoinflamatorios). El resultado debe interpretarse sabiendo que algunos aspectos genéticos no están claros.

Bibliografía

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583–96.
- Lachmann H, Goodman H, Golbertson J, Gallimore J, Sabin C, Gillmore J, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2361–71.
- McDermott M, Aksentijevih 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.
- Aróstegui JI, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. *Med Clin (Barc).* 2007;129:267–77.
- Aróstegui JI, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Parte II: síndromes periódicos asociados a criopirina, granulomatosis sistémicas pediátricas y síndrome PAPA. *Med Clin (Barc).* 2008;130:429–38.
- The French FMF consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat Gen.* 1997;17:25–31.
- 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.
- Bernot A, Silva C. Non-founder mutations in the *MEFV* gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1317–25.
- Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial mediterranean fever: An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1804–11.
- Drenth J, Van Der Merr J. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001;345:1748–57.
- Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial mediterranean fever: A review. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:911–6.
- Oh H, Siano B, Diamond S. Neutrophil isolation protocol. *J Vis Exp.* 2008;23 pii: 745.
- Gershoni-Baruch R, Kepten I, Shinawi M, Brik R. Direct detection of common mutations in the familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) using naturally occurring and primer mediated restriction fragment analysis. *Hum Mutat.* 1999;14:91.
- Tchernitchko D, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Niel F, Goossens M, et al. Clinical evaluation of a reverse hybridization assay for the molecular detection of twelve *MEFV* gene mutations. *Clin Chem.* 2003;49:1942–5.

15. 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;43:227–53.
16. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Guçer S, Ozen S, Topaloglu R, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: A retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1921–3.
17. Dodé C, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial mediterranean fever. *Am J Med Gen.* 2000;92:241–6.
18. Booth D, Gillmore J, Lachmann H, Booth S, Bybee A, Soyuturk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial mediterranean fever. *Q J Med* 93:217–21.
19. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood.* 2000;95:3223–31.
20. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:9982–7.