

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR: A PROPOSITO DE UN CASO

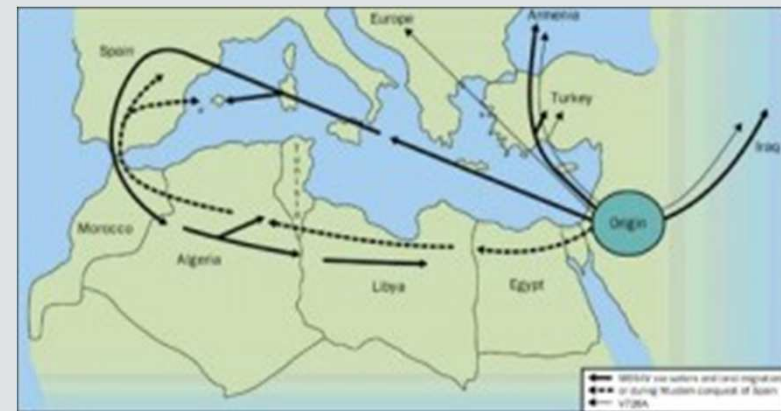
TERESA ALONSO DOMINGUEZ

06-06-2017

¿Qué es la fiebre mediterránea familiar (FMF)?

- ✓ Enfermedad genética autosómica recesiva.
- ✓ Constituye el síndrome febril periódico más frecuente entre los síndromes autoinflamatorios.
- ✓ Se encuentra dentro de las llamadas enfermedades raras, afectando a menos de 5/10000 habitantes en Europa.

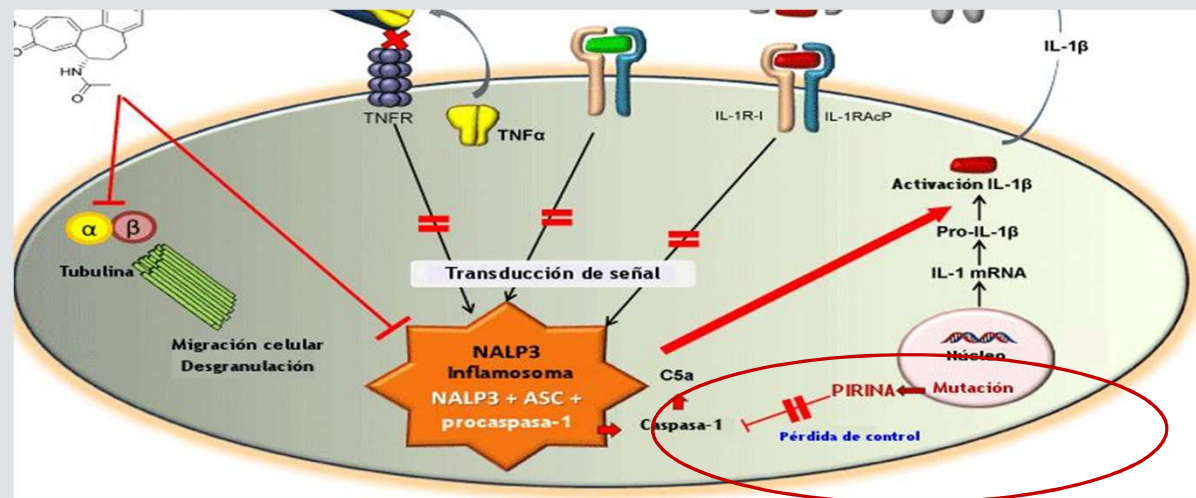
- ✓ Afecta predominantemente a individuos con antepasados de la **cuenca mediterránea**.
- ✓ Se estima que **una de cada 5-7 personas** en los grupos étnicos pueden ser **portadores** del gen de la FMF, y **una de cada 200 personas** puede tener esta **enfermedad**.



Otras denominaciones: *Enfermedad Periódica, Fiebre periódica, Peritonitis Paroxística benigna, Poliserositis Paroxística Benigna, Síndrome Armenio, Poliserositis Paroxística Familiar, etc.*

Causas de la FMF

- ✓ El enfermo de FMF tiene alterado el mecanismo que regula la inflamación.
- ✓ Es causada por mutaciones en el gen MEFV situado en el locus 16p13.
- ✓ El gen **MEFV** codifica una proteína de 781 aminoácidos (**pirina**), la cual tiene un papel clave en el control de la inflamación a través de su relación con otras proteínas que conforman el **inflammasoma**.
- ✓ Se han identificado **más de 150 mutaciones del gen (M694V, V726A y E148Q3)**.




Manifestaciones clínicas

- Ataques esporádicos y, recurrentes de fiebre y de inflamación serosa: ***dolor abdominal y torácico***
- Los **primeros ataques en la primera infancia** (antes de los 10 y 20 años en 65 y 90% respectivamente) .
- Los episodios duran de **1-3 días y se resuelven espontáneamente**.
- Los pacientes son asintomáticos entre los ataques. La frecuencia de los ataques es muy variable (semanas ó años).
- **A Largo plazo: Amiloidosis**

FACTORES DESENCADENANTES:

El ejercicio vigoroso, la exposición al frío, el estrés emocional, la fatiga, la cirugía, la menstruación, etc

Manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
Fiebre (38-40º C)	Manifestación más típica de la FMF Pico a las 12-24h del inicio Duración entre 12h-3 días	En casi todos los ataques
Dolor abdominal	Causado por inflamación del peritoneo	95%
Dolor pecho	Causado por inflamación pleura Puede acompañarse de pericarditis Duración de 3-7 días	33-88%
Dolor articular	Generalmente monoarticular (rodilla,tobillo, cadera) Resolución gradual de signos-síntomas tras 24-48h	75%
Lesión cutánea:erisipela 	En la parte inferior de la pierna(tobillo o pie) Recuperación espontánea	12-40%
Otras: mialgias, cefaleas, meningitis aséptica, dolor escrotal..		

Tipos de FMF

Tipo I sintomática

- Cortos episodios recurrentes de inflamación y serositis: fiebre peritonitis, sinovitis, pleuritis y, en menor proporción, episodios de pericarditis, orquitis o meningitis.

Tipo II Asintomática

- Se diagnostica con estudio genético positivo o en desarrollo de amiloidosis

Tipo III

- Personas heterocigotas silenciosas u homocigotos compuestos, con dos mutaciones en MEFV sin síntomas ni amiloidosis.

Criterios diagnósticos

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

- ❖ MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS
- ❖ RESPUESTA POSITIVA A COLCHICINA (6 meses)
- ❖ ANTECEDENTES FAMILIARES

Pruebas genéticas: sirven para apoyar el diagnóstico en pacientes que cumplen los criterios clínicos para FMF y asesorar a los miembros de la familia.

Crterios diagn3sticos

Diagn3stico de FMF en los siguientes casos:

- ≥ 1 criterios principales
- ≥ 2 criterios menores
- 1 criterio menor + 5 criterios de apoyo
- 1 criterio menor + 4 primeros criterios de apoyo

CRITERIOS PRINCIPALES

- Ataques t3picos+peritonitis
- Ataques t3picos+pleuritis 3 pericarditis
- Ataques t3picos + monoartritis
- Ataques t3picos+fiebre

CRITERIOS MENORES

- Ataques incompletos en pecho y articulaciones
- Dolor de piernas
- Respuesta a colchicina

CRITERIOS DE APOYO

- Antecedentes familiares y grupo 3tnico
- Edad <20 a3os al inicio
- Asintom3tico entre ataques
- Ataque severo con reposo en cama
- Remisi3n espont3nea
- Ataques con respuesta inflamatoria transitoria con ≥ 1 resultados anormales de laboratorio.
- Proteinuria/hematuria transitoria
- Extirpaci3n de ap3ndice normal

ataques t3picos: recurrencia de ataques (≥ 3 del mismo tipo), presencia de fiebre ($>38^\circ\text{C}$) y duraci3n entre 12 horas y 3 d3as.

ataques incompletos: ataques dolorosos con recurrencia de < 3 ataques, fiebre $<38^\circ\text{C}$, y duraci3n $>12\text{h}$ 3 > 4 d3as.

Pruebas complementarias

Análisis de sangre pueden dar resultados superiores a lo normal si se realizan durante una crisis:

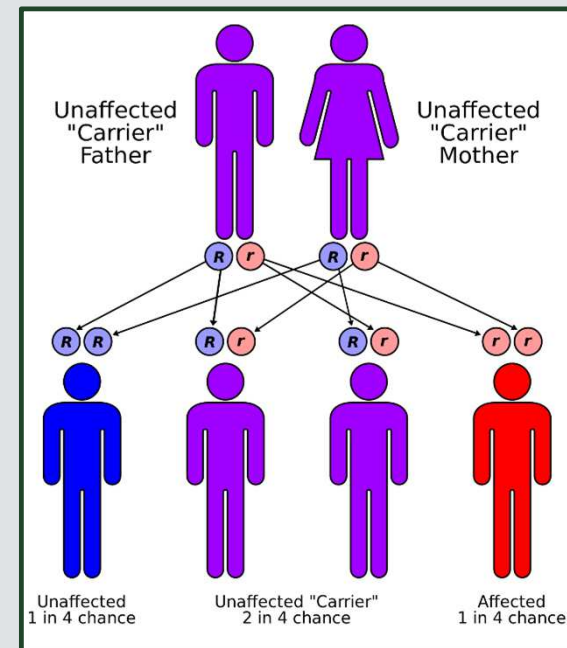
- ✓ Proteína C reactiva
- ✓ Tasa de sedimentación eritrocítica o velocidad de sedimentación globular (VSG)
- ✓ Hemograma
- ✓ Conteo de glóbulos blancos o leucocitos (WBC)
- ✓ Análisis de fibrinógeno y suero en sangre

Las analíticas o las radiografías pueden descartar otras posibles enfermedades para ayudar a determinar el diagnóstico.

Pruebas complementarias

Diagnóstico genético: para apoyar, pero no excluir, el diagnóstico de FMF.

- ✓ FMF se suele heredar como un rasgo autosómico recesivo.
- ✓ La detección de dos mutaciones patógenas en el gen MEFV confirma el diagnóstico.
- ✓ Aproximadamente el 33% de los pacientes que cumplen los criterios clínicos para FMF sólo tienen una mutación identificable
- ✓ Una proporción significativa de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos clínicos no portan una mutación conocida para FMF



Tratamiento de FMF

Objetivos del tratamiento:

- Alivio sintomático
- Prevención y tratamiento de los ataques agudos
- Evitar la aparición de amiloidosis

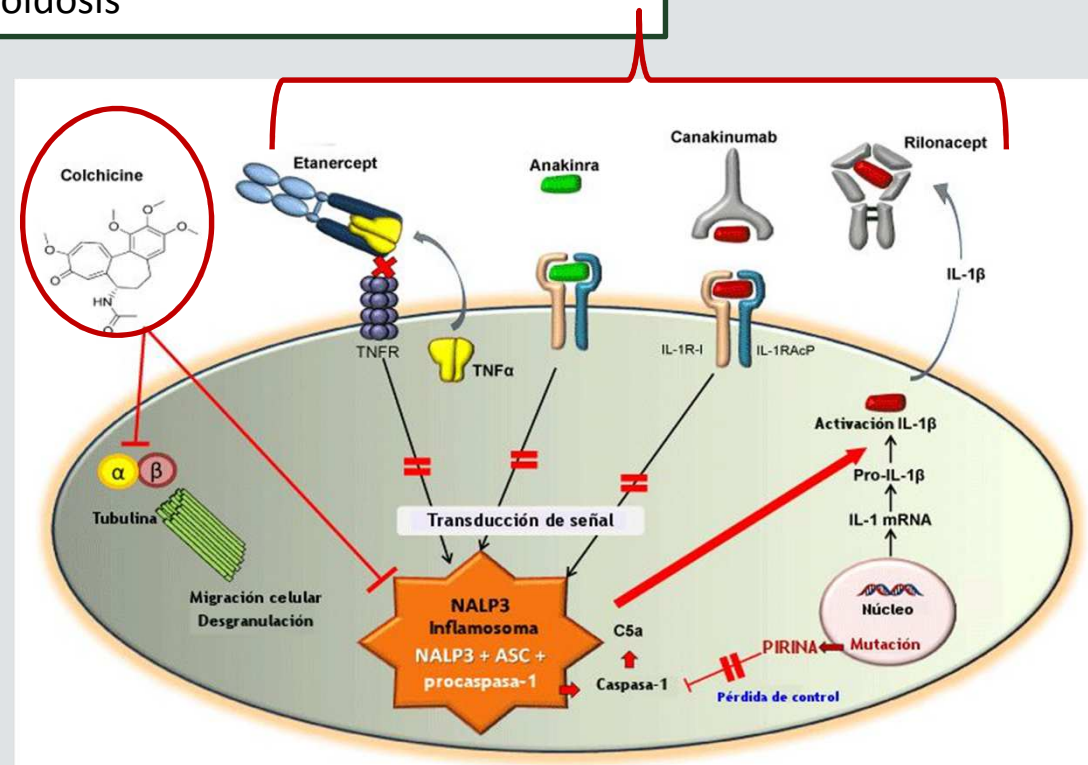
Tratamiento habitual: COLCHICINA

Tratamiento alternativos:

Inhibidores De La Il1:

ANAKINRA, RILONACEPT Y CANAKIMUMAB

Otros Agentes: **TALIDOMIDA, ETANERCEPT, ADALIMUMAB, INFLIXIMAB Y TOCILIZUMAB**
(eficacia y seguridad incierta)



Tratamiento de FMF

COLCHICINA

- Ha demostrado ser eficaz en el control de la inflamación y como profiláctico para los ataques FMF.
- Se recomienda en todos los pacientes, independientemente de la frecuencia y la intensidad de los ataques.
- El uso de dosis altas intermitentes de colchicina no protege contra el desarrollo de la amiloidosis.
- El 5-10% de los pacientes no responden a la dosis efectiva y experimentan efectos adversos graves (diarrea, neuropatía, rabdomiolisis y supresión de la médula ósea)

DOSIS

- Para niños <5 años : $\leq 0,5$ mg / día
- Para niños de 5 a 10 años : 0,5 a 1 mg / día
- Para niños > 10 años de edad y adultos: 1 a 1,5 mg / día
- pacientes con **complicaciones preexistentes**: amiloidosis renal; alta frecuencia ó larga duración de ataques hasta 2mg/día

Tratamiento de FMF

INHIBIDORES DE IL-1

- Han demostrado ser exitosos en enfermedades autoinflamatorias, incluyendo el **síndrome periódico asociado a criopirina y al receptor de necrosis tumoral, y el síndrome hiperinmunoglobulina D.**

ANAKINRA

- Polipéptido de 153 aminoácidos, análogo estructural no glucosilado del antagonista de los receptores de la IL-1a e IL-1b,
- Sus usos aprobados en España: tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, en combinación con el metotrexato, en no respondedores a metotrexato en monoterapia.

Se han realizado, desde 2016, 22 publicaciones sobre el efecto de anakinra que incluyó a 64 pacientes de 10 países diferentes, con un seguimiento de 885 meses.

- Respuesta completa en 76,5% de los pacientes
- *Disminución en la frecuencia de ataques: 18,8% pacientes*
- *No respuesta: en el 4,6% (3) pacientes, y en 2 cambio a canakinumab.*
- *Los datos sobre el genotipo MEFV estaban disponibles para 51 pacientes; 72,5% eran homocigotos para la mutación M694V. n*

*Van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics : Targets & Therapy.* 2016;10:75-80..*

A PROPÓSITO DE UN CASO CLINICO

Antecedentes

- ✓ Mujer de 20 años con diagnóstico de Fiebre Mediterránea Familiar desde los 17 años en un hospital de tercer nivel.
- ✓ Madre con poliartritis seronegativa crónica y portadora de la mutación del gen MEFV
- ✓ Dos Mutaciones positivas heterocigótica para la FMF: p.I640M y p.R653H
- ✓ Desde los 6 años sufre episodios recurrentes de fiebre de 2-5 días de duración (38,5-39,5°C) acompañadas de artralgiyas en espalda, escoliosis y rash (lesiones maculares).
- ✓ Otras manifestaciones clínicas: úlceras orales, dolor abdominal, diarrea, artralgiyas periféricas

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva en relación con la farmacoterapia

Abril 2013

Acude al hospital por episodios de fiebre, las últimas de 2 semanas de duración con cesión espontánea. Dolor de espalda y manos.

Pruebas realizadas:

Analítica normal

Estudio genético Hiper-IgD (HIDS) negativo

Estudio genético FMF: positivo: 2 mutaciones en heterocigosis en exon 10.

Inicio tratamiento: **colchicina** 1mg/12h y **omeprazol** 20mg/24h

Agosto 2013

Intolerancia a colchicina: *diarrea* (7-10 deposiciones); enfermedad activa, con 2-3 brotes/mes con rigidez nuca, fiebre de 2-3 días, mialgias generalizadas, artritis en MMII e impotencia funcional, lesiones cutáneas tipo foliculitis.

Plan actuación: espaciamiento dosis de **colchicina** 0,5mg/8h

Octubre 2013

Sigue presentando brotes. Se plantea cambio de tratamiento a Etanercept o talidomida.

Plan actuación: **Talidomida** 50-100mg/día + **colchicina** 0,5mg/12h.

Abril 2015

Acude a consulta por brotes de lesiones pustulosas que coincide con empeoramiento articular. Se cursa IC digestivo por diarrea crónica, FMF de curso atípico.

Pruebas realizadas: **Colonoscopia y biopsia** para descartar E.Crohn: RESULTADO NO PATOLOGICAS

Rx y RMN para descartar displasia femoro-patelar: NORMALES

Plan actuación: *suspensión de talidomida y colchicina por falta de eficacia.* CITAR 1 MES

Mayo 2015

Sigue con FMF atípica, sospecha de Espondiloartritis Indiferenciada.

Pruebas realizadas Prueba genética HLA B27; B5 (negativo

Test de patergia: negativo (enfermedad Bencet: vasculitis)

Serología autoinmune: ANA1/80, A-ENA, a- Antifosfolípidos NEGATIVOS

Plan de actuación: Continua con **colchicina** 1.5mg/día +AINES

Septiembre 2015

Se plantea Inicio de tto biológico: PROTOCOLO DE GESTION DE RIESGO:

Pruebas realizadas

a-transglutaminasa negativo

Gammagrafia osea : normal

Endoscopia digestiva (ileon y colon): hiperplasia folicular

Mantoux negativo

Laboratorio:

HLA B27 y HLA B5 neg, Quantiferon neg, Test de Patergia negativo

Hemograma, bioquimica, sedimento de orina y serologia autoinmune neg

Reactantes de fase aguda en las intercrisis neg. aumento de PCR, ferrina:8, Calprotectina normal

Radiología:

Rx de torax y pelvis normal

RX de columna dorsal: rectificacion de la lordosis y posible cuadratura vertebral

Rx de columna lumbar: hipercifosis de sacro

RMN de sacroiliacas, y de columna dorsal y lumbar descartan sacroileitis/entesitis

Inicio **Adalimumab** 40mg/2 semanas.



Noviembre 2016

Tras 1año con Adalimumab: brotes inflamatorios, cuadro febriles, disnea, expectoraciones.
Descartar enfermedad asociada.

Pruebas genéticas: Mutación (p.Arg92Gln) en heterocigosis el exón 4 del gen TNFRSF1A asociado al *síndrome periódico asociado al receptor TNF-TRAPS*

SUSPENSION ADALIMUMAB E INICIO DE ANAKINRA, con utilidad en ambas patologías.



Contribución del farmacéutico del hospital en el caso

- ❖ Evaluación de la selección del tratamiento dentro de la comisión de tratamientos biológicos del servicio de reumatología.
- ❖ Informe farmacoterapéutico para la aprobación del ANAKINRA en indicaciones distintas a las autorizadas en ficha técnica.
- ❖ Validación de pauta y esquema del tratamiento.
- ❖ Farmacovigilancia .Seguimiento farmacoterapéutica, seguridad y efectos secundarios en colaboración con facultativo responsable.

GRACIAS POR VUESTRA ATENCION

Historia farmacoterapéutica

✓ **COLCHICINA:**

Hasta 2013, tratada con colchicina hasta 2mg, asociado a AINES (naproxeno 500mg/12h), paracetamol 1 g cada 8h , dexametasona 4mg /24h sin modificación de síntomas. El tratamiento con colchicina, se mantiene, pero siempre asociado, y con dosis menores y asociadas

✓ **TALIDOMIDA:**

Ante la falta de eficacia del tratamiento con colchicina, entra a formar parte de un Ensayo clínico con talidomida a dosis de 50mg/día>>100mg/día asociado a colchicina 0,5mg/12h, Tras 1 año y medio aproximadamente, se suspende por ineficacia.

✓ **ADALIMUMAB:**

En 2015, se decide iniciar con anti-TNF por brotes frecuentes (1-2 mes) con fiebre, dolor abdominal, rash en cara y espalda, diarrea, dolor dorsolumbar inflamatorio severo. A los tres meses del inicio: episodios inflamatorios al mes.

Se realiza estudio genético: mutación R92Q en heterocigosis en el gen asociado al Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor de TNF (TRAPS)

✓ **ANAKINRA:**

En noviembre de 2016, se decide iniciar tratamiento con ANAKINRA como medicamento fuera de indicación a dosis de 100mg/día, ya que el inhibidor de la IL-1 ha mostrado ser eficaz en ambas enfermedades

Van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics : Targets & Therapy. 2016;10:75-80..