

ASOCIACIÓN DE ENFERMOS DE FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR
Y
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS DE ESPAÑA
FMF ESPAÑA

**COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS**



FMF | ESPAÑA

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA (CAPS)			
NOMBRE	Síndrome Autoinflamatorio Familiar Frío	Síndrome de Muckle-Wells	Enfermedad Autoinflamatoria Multisistémica de Inicio Neonatal / Síndrome Articular Cutáneo Neurológico Crónico Infantil
ACRÓNIMO	FCAS	MWS	NOMID / CINCA
GEN	NLRP3	NLRP3	NLRP3
HERENCIA	Autosómica Dominante. Grupos familiares grandes, algunas mutaciones espontáneas	Autosómica Dominante. Mutaciones espontáneas, algunos grupos familiares	Autosómica Dominante. Mutaciones espontáneas, Pocos casos familiares
ETNICIDAD	Afecta a todas las razas, pero muchos enfermos son de descendencia europea	Afecta a todas las razas, pero muchos enfermos son de descendencia europea	Presente en todas las razas
FRECUENCIA EN EL MUNDO	1:1 millones, o más. En EEUU más de 300 diagnosticados. Muchos casos son de grupos familiares grandes	1:1 millones, tal vez más. Algunos grupos familiares grandes. La frecuencia de CAPS en Francia es de 1:360,000.55	Frecuencia estimada 1:1 millones, la mayoría debido a mutaciones genéticas espontáneas
DURACIÓN DE LAS CRISIS	12-24 horas, o más. El inicio de fiebre y otros síntomas es, a menudo, de 1-3 horas después de la exposición al frío o temperaturas frías	A menudo dura 2-3 días. El inicio de las crisis de fiebre y otros síntomas es indeterminado pero es, a menudo, causadas por el frío o temperaturas frías	Continuas con incremento de síntomas y fiebre durante las crisis. Se ha descrito inflamación crónica entre las crisis.
EDAD DE APARICIÓN	Infancia, pero unos pocos casos presentan síntomas en la pubertad o la adolescencia	Infancia, pero unos pocos casos presentan síntomas en la pubertad o la adolescencia	Neonatal/infancia temprana. Sarpullido, síntomas y analíticas anormales están, a menudo, presentes en el nacimiento.
SÍNTOMAS CUTÁNEOS	El frío induce urticaria como un sarpullido con incremento de neutrofilos. Sarpullido casi diario que se incrementa con las crisis.	Urticaria como un sarpullido con incremento de neutrofilos. Sarpullido diario que se incrementa con las crisis.	Urticaria siempre presente como un sarpullido con incremento de neutrofilos. Sarpullido diario que se incrementa con las crisis.

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630


fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	Algunos enfermos tienen dolores de cabeza y fatiga con fiebre después de la exposición al frío. Se desconoce si hay afectación al Sistema Nervioso Central al mismo tiempo.	Algunos enfermos tienen dolores de cabeza y fatiga con fiebre y otros síntomas. Se desconoce la existencia de muchos otros Síntomas en el Sistema Nervioso Central. Unos pocos enfermos tienen una mezcla de síntomas de MWS y NOMID.	Dolores de cabeza, fiebre, fatiga, meningitis crónica aséptica, alta presión en el Sistema Nervioso Central (ICP). Muchos enfermos con deficiencias mentales o cognitivas. El Papiledema es común
SÍNTOMAS AUDITIVOS	Algunos enfermos tienen ligeras pérdidas de audición. Actualmente no se sabe si es debido a la inflamación del CAPS	Muchos han incrementado su pérdida auditiva neurosensorial, comenzando en la adolescencia.	Muchos han incrementado su pérdida auditiva neurosensorial, comenzando en la infancia/niñez.
SÍNTOMAS OFTALMOLÓGICOS	Conjuntivitis (no infecciosa) durante las crisis	Conjuntivitis (no infecciosa) durante las crisis, o neblina corneal. Los enfermos con MWS y NOMID pueden tener más implicación ocular.	Papiledema, uveitis, iritis, conjuntivitis. Algunos con cicatrización de la retina, neblina corneal o pérdida de visión.
SÍNTOMAS CARDIOPULMONARES	No se ha descrito	Raramente	Algunos casos de derrame pericárdico o pericarditis.
SÍNTOMAS ABDOMINALES	Habitualmente no	Algunos tienen dolor abdominal con las crisis u otros problemas gastrointestinales.	Náuseas, vómitos y dolor abdominal con las crisis o con alta presión del Sistema Nervioso Central
SÍNTOMAS LINFÁTICOS	No se ha descrito	Raramente descrito	Algunos enfermos con ensanchamiento del hígado y/o del bazo, muchos presentan ensanchamiento de los nódulos linfáticos

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

ARTICULACIONES, HUESOS, MÚSCULOS Y CARTÍLAGOS	Artralgias, inflamación y rigidez con las crisis	Artralgias, artritis recurrente, inflamación y rigidez con las crisis	Dolor de articulaciones, Alineación lateral mayor que 195 ° o medial menor que 180 ° del fémur y la tibia. Algunos enfermos con prominencia redondeada de huesos frontal y parietal en la bóveda craneal con alargamiento permanente de la cabeza, nariz en silla de montar (con el puente deprimido), contracturas, hinchazón bulbosa de las falanges terminales de los dedos de manos y pies. Menos del 50% de enfermos tienen sobrecrecimiento óseo de rodillas. Corta estatura, retrasos de crecimiento y desarrollo, artritis, y osteopenia.
VASCULITIS	No se ha descrito	No se ha descrito	La vasculitis raramente se desarrolla
AMILOIDOSIS	Elevado amiloide seroso (SAA). Amiloidosis secundaria en algunos enfermos	Elevada SAA. Más de 25% con amiloidosis secundaria	Elevada SAA. Amiloidosis secundaria en menos de 2% de los enfermos.
ANALÍTICAS ANORMALES	Alto: ESR, CRP, SAA. Leucocitosis con las crisis	Alto: ESR, CRP, SAA. Leucocitosis con las crisis	Cronicamente alto: ESR, CRP, SAA, anemia, granulocito leucocitosis.
ASPECTO DE LOS SÍNTOMAS CUTÁNEOS / SARPULLIDO	 La erupción puede variar en tamaño e intensidad en todas las formas de CAPS	 El sarpullido del CAPS es, a menudo, más pronunciado durante las crisis	 Sarpullido en alrededores de la nariz y frente

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

CAPS

Los síndromes periódicos asociados a criopirina son un conjunto de enfermedades poco frecuentes que se caracterizan porque los pacientes afectados presentan una mutación en el cromosoma 1 que afecta al gen que codifica la criopirina. Reciben también el nombre de CAPS, por las iniciales del nombre en inglés (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome). Las 3 enfermedades que se incluyen en el grupo son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío o FCAS (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal o NOMID (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), esta última a veces se cita como CINCA que corresponde a las iniciales de síndrome crónico infantil neurológico cutáneo y articular (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome).

De los tres trastornos, el de mayor gravedad es NOMID, seguido por el síndrome de Muckle-Wells, mientras que el FCAS es el trastorno más leve, aunque se trata de entidades diferenciadas, en algunos casos se solapan los síntomas, existiendo cuadros intermedios. La edad de inicio de la enfermedad es temprana, oscilando entre los primeros días de vida y los 5 años, lo primero en aparecer son cuadros de urticaria periódica, por lo que en el pasado se les llamó en algunos textos síndromes urticariformes familiares.

El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells forman parte del grupo de criopirinopatías o síndromes asociados a criopirina (CAPS) que presentan en común la presencia de mutaciones en el gen CIAS1. Los pacientes con diagnóstico de FCAS, aunque constituyen las formas clínicas más leves de este grupo, debutan en los primeros meses de vida y los síntomas se presentan tras la inducción por frío. El diagnóstico diferencial se plantea con los síndromes de urticarias adquiridas (ACU) y los síndromes familiares por frío atípicos (FACUS). Respecto al síndrome de Muckle-Wells (MWS) presenta, además de la fiebre y el exantema urticarial como síntomas recurrentes, la sordera neurosensorial progresiva que afectará al 60% de los enfermos, que junto con la amiloidosis secundaria ensombrecerá el pronóstico de este síndrome.

MWS

El síndrome de Muckle-Wells es una enfermedad congénita -presente desde el momento del nacimiento- y poco frecuente, por lo que se considera una enfermedad rara. Está originada por una mutación que afecta al cromosoma 1q44 gen CIAS1, es hereditaria y se transmite según un patrón autosómico dominante. La primera descripción fue realizada en el año 1962 por Thomas James Muckle y Michael Vernon Wells, de cuyos apellidos toma nombre el síndrome.

Los primeros síntomas aparecen en la infancia y consisten en fiebre moderada, urticaria no pruriginosa que pueden llegar a ser invalidantes porque son casi permanentes y fenómenos inflamatorios que afectan a las articulaciones -artralgia o artritis- y conjuntivas -conjuntivitis-, más adelante aparece pérdida de audición de origen neurosensorial durante la adolescencia. Una de las complicaciones más importantes que ocurre en estos enfermos es depósito de proteína amiloide o amiloidosis que puede provocar insuficiencia renal. La enfermedad puede ser grave si se produce amiloidosis tipo AA generalizada.

El diagnóstico del SMW se basa en signos clínicos, aunque es posible un diagnóstico genético. El SMW se transmite de forma autosómica dominante con expresión variable dentro de una misma familia, y también de una familia a otra. Se ha identificado el gen responsable del SMW, el cual se localiza en el cromosoma 1q44. El gen del síndrome autoinflamatorio inducido por frío tipo 1 (CIAS1 o NAPL3), se expresa en leucocitos de sangre periférica y codifica para la proteína criopirina, que tiene el mismo dominio N terminal que la pirina, una proteína asociada a la fiebre Mediterránea familiar. Mutaciones en el gen NALP3/CIAS1/PYPAF1 son las responsables de otros dos síndromes: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, por sus siglas en inglés) y síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular (CINCA, por sus siglas en inglés). Las ayudas auditivas pueden mejorar la sordera. Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con anakinra, producto

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

recombinante que actúa como antagonista del receptor de la IL-1 humana controla de forma muy efectiva las manifestaciones inflamatorias del SMW.

FCAS

El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, conocido por FCAS por sus siglas en inglés (familial cold-induced autoinflammatory syndrome) es una enfermedad de origen genético que se incluye dentro del grupo de trastornos llamados síndromes periódicos asociados a criopirina o CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes).

El trastorno se hereda según un patrón autosómico dominante y está provocado por una mutación del gen que codifica la criopirina, situado en el cromosoma 1 humano. Los síntomas principales aparecen de modo característico después de la exposición a bajas temperaturas, a veces con un periodo intermedio o de latencia de entre 12 y 24 horas, consisten en episodios de urticaria acompañados por fiebre o febrícula, malestar general y en ocasiones dolor abdominal, conjuntivitis y dolor en las articulaciones. Estos episodios se repiten frecuentemente, siempre tras exposición al frío o cambios bruscos de temperatura.

La enfermedad debe distinguirse de la urticaria a frigore o urticaria provocada por exposición al frío, la cual aunque puede tener unas manifestaciones en la piel parecidas, no se acompaña de otros síntomas, no es de herencia familiar, el tiempo de aparición entre la exposición al frío y la aparición de urticaria es más breve, y puede provocarse por la aplicación en la piel de hielo, cosa que no ocurre en el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío.

CINCA / NOMID

La enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal, conocida también como síndrome CINCA por las iniciales de su nombre en inglés (chronic infantile neurologic, cutaneous and articular) o NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease), es una enfermedad de origen genético y transmisión autosómica dominante que se incluye dentro del grupo de trastornos llamados síndromes periódicos asociados a criopirina. Este grupo de enfermedades genéticas presentan mutaciones localizadas en el cromosoma 1 humano, en el gen CIAS1 que codifica la proteína criopirina.

Los síntomas aparecen poco después del nacimiento y consisten en fiebre recurrente, manifestaciones en la piel similares a la urticaria, episodios de inflamación de las articulaciones o artritis de gravedad variable que afecta sobre todo a las rodillas y en ocasiones dejan secuelas permanentes como retraso del crecimiento y contracturas musculares. También afectación del sistema nervioso central en forma de meningitis crónica e hidrocefalia que puede provocar retraso mental y convulsiones.

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

SÍNDROME DE SCHNITZLER, FMF Y TRAPS

SÍNDROME DE SCHNITZLER, FMF Y TRAPS			
NOMBRE	Síndrome de Schnitzler	Fiebre Mediterránea Familiar	Síndrome Periódico asociado al Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- - Fiebre Hiberniana Familiar
ACRÓNIMO	Schnitzler	FMF	TRAPS
GEN	Actualmente desconocido. Algunos enfermos con mutaciones NLRP3 somáticos.	MEFV	TNFRSF1A
HERENCIA	Desconocido	Autosómica Recesiva. En algunos casos es autosómica dominante dependiendo de la carga genética.	Autosómica Dominante. Mutaciones espontáneas, en algunos grupos familiares
ETNICIDAD	Afecta a todas las razas pero muchos casos están en Europa. Son afectados más hombres que mujeres.	Turcos, Armenios, Árabes, Judíos Sefardíes, Italianos. El Síndrome de Fiebre Periódica heredado más común.	Afecta a todas las razas. Es el segundo Síndrome Autoinflamatorio de Fiebre Periódica heredado más común (después de la FMF)
FRECUENCIA EN EL MUNDO	Desconocida. Más de 150 casos conocidos, la mayoría en Europa.	En específicos grupos étnicos, la frecuencia de la carga de las variantes del gen <i>MEFV</i> es mayor de 1 de 5 personas.	Desconocida. El TRAPS afecta a 0.01 de 10,000 personas en la Unión Europea. Más de 1000 enfermos alrededor del mundo.
DURACIÓN DE LAS CRISIS	12-36 horas. El sarpullido se presenta primero. Las fiebres intermitentes, a veces, ocurren separadamente del sarpullido.	12-72 horas. La fiebre recurrente y resto de síntomas pueden ocurrir semanalmente o sólo pocas veces al año.	Días a semanas. Una crisis media dura 3 semanas.
EDAD DE APARICIÓN	Muchos casos comienzan en la mediana edad, sobre los 35-50 años. Los enfermos más jóvenes tienen 13 años. Los síntomas comienzan con el sarpullido.	Infancia, hasta menos de 20 años de edad para los primeros síntomas.	Muchas personas tienen su primera crisis a los 3 años, y casi todos comienzan a los 20 años; unos pocos comienzan más tarde en la vida.

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630




fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

SÍNTOMAS CUTÁNEOS	Sarpullido maculopapular y placas (muchas veces con picazón) en el pecho y extremidades. La dermis tiene dermatografismo neutrofilico infiltrado.	Eritema erisipeloides en las regiones del tobillo, pie y detrás de la rodilla region. Duran 2-3 días mientras duran los síntomas de las crisis.	Sarpullido migratorio con dolor profundo debajo de las áreas del sarpullido. El dolor severo sigue el paso del sarpullido desde el tronco hasta las extremidades.
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	Las fiebres intermitentes pueden ser elevarse a más de 40°C. Los escalofríos no son comunes. La fatiga y los dolores de cabeza son comunes con la fiebre. Los cambios de temperatura, stress y el ejercicio pueden provocar crisis.	Fiebres. La meningitis aguda aséptica es rara y puede ocurrir durante las crisis pero nunca es crónica. Otras afectaciones neurológicas son vistas muy raramente en la FMF.	Fiebres que duran más de 3 días y más de 38°C con las crisis. Algunas personas tienen dolores de cabeza con los síntomas de las crisis.
SÍNTOMAS AUDITIVOS	No es común, Infrecuente	No es común–No se cree que sea causado por la FMF.	No es común–No se cree que sea causado por TRAPS.
SÍNTOMAS OFTALMOLÓGICOS	No descritos	De muy raro a infrecuente	Conjuntivitis y edema periorbital durante las crisis
SÍNTOMAS CARDIOPULMONARES	No se han descrito	45% tienen pleuritis, respiración dolorosa, durante las crisis. Algunos con pericarditis.	Común, incluyendo pleuresía
SÍNTOMAS ABDOMINALES	Los síntomas gastrointestinales no son comunes. El ensanchamiento del hígado o del bazo es común.	Peritonitis estéril, dolor abdominal, y/o estreñimiento durante las crisis.	Peritonitis, diarrea, y estreñimiento durante las crisis
SÍNTOMAS LINFÁTICOS	Menos del 20% con lymphoma, mieloma IgM, o Waldenströms. Más del 45% con ensanchamiento de los nódulos linfáticos.	El ensanchamiento del bazo es común; algunos tienen ensanchamiento de los nódulos linfáticos.	El ensanchamiento del bazo es común; algunos tienen ensanchamiento de los nódulos linfáticos.

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

ARTICULACIONES, HUESOS, MÚSCULOS Y CARTÍLAGOS	El 80% tienen dolor muscular, de huesos o de articulaciones; artritis. El dolor óseo es más común en el íleo y la tibia. Menos del 40% tienen lesiones óseas. Algunos con osteocondensación y afectación esclerótica de la médula ósea en las piernas.	Mono/Poliartritis, oligoartritis y clubbing son comunes. Las artralgias del tobillo son comunes. La artritis severa de la cadera o del tobillo es rara.	Intermitente o artritis crónica en las grandes articulaciones. Con dolor muscular e hinchazón.
VASCULITIS	Vasculitis descrita en el 20% de los enfermos	HSP, poliarteritis nodosa.	HSP, vasculitis linfocítica.
AMILOIDOSIS	Unos pocos enfermos han desarrollado amiloidosis secundaria	Común en más del 50% de enfermos no tratados. Depende del genotipo	10-20% de alto riesgo de ocurrencia con mutación cisteína
ANALÍTICAS ANORMALES	IgM monoclonal IgM y/o gammopathy IgG. Altos valores de: ESR, CRP. Leucocitosis. Complemento normal a elevado. 50% con anemia inflamatoria.	Altos valores de: ESR, CRP, SAA entre las crisis. Fibrinógeno, Leucocitosis presentes con las crisis	Altos valores de: ESR, CRP, SAA. Elevados PMNs, gamopatía policlonal, leucocitosis.
ASPECTO DE LOS SÍNTOMAS CUTÁNEOS / SARPULLIDO			
	Síndrome Schnitzler: Sarpullido de tipo urticaria en el brazo.	FMF: Eritemas como erisipelas alrededor del tobillo. (Artritis)	Sarpullido debido al TRAPS en el pecho de un niño

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

SÍNDROME DE SCHNITZLER

El síndrome de Schnitzler se caracteriza por una erupción febril, dolor de huesos y/o articulaciones, inflamación de los ganglios linfáticos, fatiga, un componente monoclonal IgM, leucocitosis y una respuesta inflamatoria sistémica. La prevalencia es desconocida habiéndose descrito cerca de 150 casos, principalmente en Europa. Hay un ligero predominio del sexo masculino y la edad media de inicio de la enfermedad es de 51 años. El tiempo de diagnóstico a menudo excede los 5 años. El primer signo clínico suele ser una erupción cutánea leve o no pruriginosa. Las lesiones primarias son máculas de color rojizo o rosado o placas ligeramente elevadas que se resuelven en 24 h. Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, aunque es rara la afectación de la cara y las extremidades. Casi todos los pacientes desarrollan fiebre intermitente y la temperatura corporal puede elevarse por encima de los 40° C. Por lo general, la fiebre es bien tolerada y los escalofríos son poco frecuentes. Alrededor del 80% de los pacientes experimentan dolor en los huesos y/o articulaciones. La afectación ósea es común y un 30-40% de los pacientes presentan lesiones óseas en los estudios de imagen. Los niveles de IgM pueden permanecer estables o aumentar a un ritmo de 0,5 a 1 g/L/año. Otros síntomas incluyen una elevada velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia inflamatoria acompañada en ocasiones por trombocitosis (hasta un 50% de los casos), ganglios linfáticos palpables (45%) e insuficiencia hepática o agrandamiento del bazo (30%). El componente monoclonal IgM es una característica definitoria de la enfermedad. La amiloidosis AA inflamatoria puede ser una complicación grave. La enfermedad sigue un curso crónico. La etiología no está clara, pero el síndrome es probablemente un trastorno auto-inflamatorio adquirido. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Los hallazgos histopatológicos de la piel son notorios, mostrando un infiltrado neutrofílico en la dermis, sin vasculitis y sin edema importante, característico de las dermatosis urticarianas neutrofílicas. Una respuesta inmediata y favorable al tratamiento con anakinra apoya el diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, la vasculitis urticariana hipocomplementémica, la crioglobulinemia, el síndrome de hiper IgD, y la deficiencia adquirida del inhibidor de C1 (ver estos términos). La valoración inicial deberá incluir un examen de médula ósea, una inmunolectroforesis de las proteínas del suero y orina, y la determinación de los subtipos de inmunoglobulinas. Estos dos últimos exámenes pueden ser utilizados para el seguimiento cada dos años. Los ganglios linfáticos deberán ser biopsiados cuando se agranden. Algunos tratamientos proporcionan una mejora incompleta y/o transitoria con control de los síntomas (esteroides, anti-inflamatorios no esteroideos, colchicina, dapsona, peflacin, fototerapia), mientras que otros son en su mayoría ineficaces (antihistamínicos, rituximab, inmunoglobulinas intravenosas, agentes bloqueadores del TNF, medicamentos inmunosupresores). Por el contrario, la anakinra, antagonista de los receptores IL-1 alivia todos los síntomas en cuestión de horas después de la primera inyección. La reacción local en el lugar de inyección de la anakinra es frecuente y en ocasiones grave. El recuento de neutrófilos debe ser monitoreado. El pronóstico depende de la aparición de procesos tales como el linfoma, el mieloma IgM o la enfermedad de Waldenström (ver estos términos). A pesar de que estas complicaciones sólo se han descrito en alrededor del 20% de los casos, su incidencia puede ser mayor, ya que generalmente se desarrollan 10-20 años después de la aparición de los primeros síntomas.

Extraído de la web de Orphanet. Revisor experto: Pr. Dan LIPSKER

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

Síndrome Periódico asociado al Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- **- Fiebre Hiberniana Familiar – TRAPS**

El TRAPS se considera el segundo síndrome de fiebre periódica heredado más común, con alrededor de 1.000 pacientes diagnosticados por todo el mundo. La FMF es más común. Es también conocida por otros nombres, tales como fiebre hiberniana familiar (FHF).

Se caracteriza por episodios de fiebre alta y presencia de escalofríos con una duración de 2-3 semanas, asociados a dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos, obstrucción intestinal que puede simular una apendicitis, pseudocelulitis y mialgias localizadas en tronco o extremidades. El TRAPS se presenta con una erupción que se extiende por todas partes del cuerpo, muchas veces con dolor tisular profundo debajo de áreas con sarpullido. El dolor severo puede seguir el camino de la erupción en los miembros y el cuerpo. Los pacientes del TRAPS tienen con frecuencia edema periorbital (hinchazón alrededor de los ojos) y conjuntivitis (enrojecimiento de los ojos) durante los empeoramientos de los síntomas. En el TRAPS, la acentuación de los síntomas puede durar por muchos días o semanas. Los pacientes de TRAPS pueden también tener dolor en las articulaciones, e incluso inflamación y dolor en boca, garganta, zona digestiva entera y músculo del corazón.

Las primeras manifestaciones ocurren durante la infancia o niñez. La mayoría de los enfermos tienen su primer ataque o aparición de síntomas del TRAPS cerca de los tres años de edad, pero algunos enfermos no comienzan a tener síntomas hasta que tienen 20 años, o incluso, más tarde. Las crisis pueden ocurrir desde cada 6 semanas, hasta algunas veces al año para muchos enfermos. Algunos pueden, incluso, tardar algunos años entre cada crisis. Los enfermos de TRAPS tienen episodios más largos de acentuación de síntomas que pueden durar tres semanas o, inclusive, más; a menudo con fiebres que duran días.

La amiloidosis AA es la principal complicación que presenta el síndrome TRAPS y se produce en el 25% de los casos.

Se ha demostrado que mutaciones en el gen TNFRSF1A que codifica para TNFR1, del cual se sabe que participa en la respuesta inflamatoria a través de la activación del factor nuclear kB, están en el origen de esta enfermedad. De igual manera, hay una prueba genética para el TRAPS. El modo de transmisión es autosómico dominante.

Existe una forma soluble del receptor que deriva de la membrana mediante proteólisis. La función fisiológica de esta forma soluble no es totalmente conocida, pero podría actuar como antagonista en la vía inflamatoria que implicaría la unión a del TNF-alfa. A diferencia de la respuesta en otras enfermedades inflamatorias o infecciosas, el nivel del producto del gen soluble TNFRSF1A, no se incrementa durante los ataques inflamatorios que se producen en pacientes con TRAPS. La presencia de una reacción de fase aguda contrasta con un nivel sérico de TNFRSF1A soluble normal o reducido, lo que parece ser un hallazgo constante en pacientes con TRAPS. Por lo tanto, medir el nivel de producto soluble TNFRSF1A durante los ataques podría convertirse en uno de los pasos a realizar para el diagnóstico de fiebre recurrente de origen desconocido.

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Es una enfermedad genética, rara (afecta a menos de 5/10000 habitantes en Europa) y constituye el síndrome febril periódico más frecuente entre los síndromes autoinflamatorios. Es una enfermedad crónica en la que tenemos alterado el mecanismo que regula la inflamación. Es como si nuestros órganos pensarán que están siendo agredidos y se produce una inflamación sin haber infección ni agresión por virus, bacterias, etc... Esta inflamación provoca los síntomas típicos incluyendo elevación de las “proteínas” de la inflamación en la sangre. Esto ocurre cíclicamente y la inflamación es de mayor o menor intensidad. Tanto es así que muchas veces pasa inadvertida y otras veces los dolores son tan intensos que a muchos les han operado de apendicitis o de vesícula por los dolores abdominales tan fuertes que han tenido.

Además existen tres tipos de FMF:

- 1.FMF tipo I: Es la enfermedad típica que cursa con síntomas: Cortos episodios recurrentes de inflamación y serositis, incluyendo fiebre, peritonitis, sinovitis, pleuritis y, en menor proporción, episodios de pericarditis, orquitis o meningitis.
- 2.FMF tipo II: Asintomática. Sólo se descubre mediante un estudio genético positivo o cuando el enfermo ha desarrollado amiloidosis, la complicación más grave de la FMF, como primera manifestación clínica de la enfermedad en un individuo que no refiere otros síntomas.
- 3.FMF tipo III: Se refiere al estado de las personas heterocigotos “silenciosos” u homocigotos compuestos, en el que dos mutaciones MEFV se detectan sin signos o síntomas de la FMF ni de amiloidosis AA.

En los últimos años se ha observado que también los portadores de mutaciones heterocigotas pueden sufrir de una forma leve o incompleta de FMF, llamada “enfermedad similar a FMF”. La influencia de otros modificadores de genes y / o factores ambientales pueden contribuir a la penetrancia variable y a la variabilidad fenotípica de la FMF.

Esta enfermedad es, también, conocida como: Enfermedad Periódica, Peritonitis Paroxística benigna, Poliserositis Paroxística Benigna, Síndrome Armenio, Poliserositis Paroxística Familiar, FMF, MEF, Síndrome Periódico Amiloide, Síndrome de Peritonitis Periódica, Poliserositis Recurrente, Enfermedad Periódica de Reimann, Síndrome de Reimann, Síndrome de Siegel-Cattan-Mamou, Trastorno Periódico, etc...

Los diversos nombres que se le han dado a la enfermedad han generado confusión respecto a su cuadro clínico. Ninguno, incluido el de Fiebre Mediterránea Familiar es totalmente satisfactorio. Sin embargo, éste último es el que habitualmente se utiliza con mayor

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

frecuencia.

Resulta indispensable diferenciar los cuadros clínicos de éstos enfermos de cuadros abdominales infecciosos, como apendicitis, pancreatitis u otros para no someterlos a tratamientos quirúrgicos inútiles.

Es interesante decir que los enfermos no tienen por qué experimentar todos los síntomas y varían mucho de uno a otro. Además pueden experimentar tipos diferentes de crisis durante toda su vida.

La edad de aparición de los síntomas es, en un 90 % de los casos, alrededor de los 20 años pero se han descrito casos en la lactancia y la niñez.

La consanguinidad en las familias de los afectados es un factor a tener en cuenta. Sin embargo, a veces, no se conoce con exactitud porque muchos enfermos provienen de grupos étnicos con gran endogamia. Afecta predominantemente a individuos con antepasados provenientes de los países de la cuenca mediterránea (España, Italia, Francia, etc...) de ahí su nombre. Hablamos de judíos, armenios, árabes, etc... pero puede afectar a todo tipo de personas de todos los países debido a las migraciones producidas a lo largo de la historia.



¿Cuál es la causa?

La causa es una de las diferentes mutaciones genéticas del brazo corto del cromosoma 16. La más habitual es el gen M694V MEFV en 16p13.3. Este gen alterado (MEFV) produce, en un individuo sano, una proteína que regula la inflamación en los tejidos llamada Pirina o Marenostrina. En nosotros no se fabrica esa proteína correctamente y por ello sufrimos episodios repetitivos de inflamación en los que pueden participar todos los órganos del cuerpo y producir todos los síntomas posibles con relación a la inflamación de ese órgano (artritis en las articulaciones, sarpullido en la piel, dolor abdominal sobre todo localizado en la parte baja derecha y en el lado de hepático, dolor costal, dolores en las plantas de los pies).

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

Los brotes se autolimitan y pueden ir o no acompañados de fiebre. Lo característico de la enfermedad es que es cíclica. Se repite cada cierto número de días invariable si no hay tratamiento y en cada enfermo de forma característica. Aunque las manifestaciones de la enfermedad, son distintas en cada enfermo y también varían a lo largo de su vida (de niño puede tener más dolores abdominales, luego puede pasar periodos de remisión, luego dolores articulares, depresiones,...etc.), todo esto cuando no se trata.

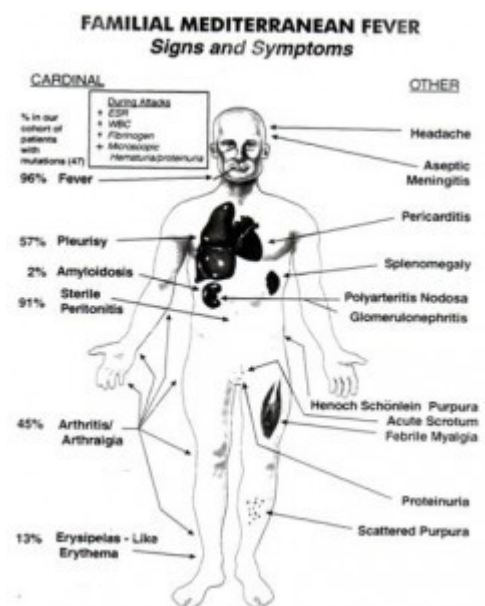
Al ser genética es hereditaria. Por eso es muy importante hacer un estudio familiar de padres y hermanos principalmente, para saber quien es enfermo y quien es portador y actuar en consecuencia. Los patrones de herencia son variables. Antes se creía que era autosómica recesiva (tenían que estar alterados los dos genes) pero también se han descubierto casos en los que con un único gen mutado desarrollan la enfermedad.

Como los síntomas son muy variados, muchos niños antes del diagnóstico son etiquetados de “enfermos psicossomáticos” y tienen que pasar por muchas consultas antes de ser diagnosticados. Es muy importante que el pediatra detecte a tiempo y sospeche esta enfermedad cuanto antes. Es difícil cuando no hay antecedentes familiares o por la rareza de la enfermedad el médico no tiene experiencia y no se puede diagnosticar lo que no se conoce.

¿Qué síntomas provoca?

Existen, básicamente, 5 tipos diferentes de crisis:

1. Crisis febriles aisladas de corta duración (entre 12 y 48 horas). Sin dolor.
2. Crisis peritoneales (95% de los pacientes) expresadas por: fiebre, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea y náuseas.
3. Artritis – inflamación de las articulaciones (75% de los pacientes) caracterizada por: fiebre, hinchazón de las articulaciones y restricción de su función.
4. Crisis pleurales manifestadas como dolores en un lado del pecho, (pueden extenderse al otro lado), intensificados con la inspiración (inhalación), respiraciones breves y fiebre (30% de los pacientes).



<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

5.Otros tipos de crisis, como urticaria, erisipelas y mialgia son mucho menos comunes.

Duración de las crisis	De 1 a 3 días, recurrentes, de aparición brusca y desaparición espontánea
Afectación abdominal	Peritonitis (dolor abdominal); Estreñimiento más frecuente que diarrea; Náuseas y vómitos
Afectación Pleurítica	Frecuente; Dolor de tórax en uno u otro costado y a veces en ambos simultáneamente
Afectación Reumática	Artritis monoarticular, dolor en caderas, rodillas y tobillos
Afectación cutánea	Ocasional, con eritema erisipelóide, normalmente detrás de la rodilla
Linfadenopatía	Poco frecuente
Conjuntivitis	Poco frecuente
Mialgias	Mialgia febril, poco frecuente
Dolor escrotal	Raros episodios en la niñez
Amiloidosis	Frecuente, quizás asociada a la mutación M694V/MEFV
Inmunoglobulinemia D (IgD)	Elevada en el 13%
Fiebre	Elevada con escalofríos previos
Afectación psíquica	Irritabilidad, ansiedad, depresión
Agravamiento de las crisis	En invierno, ansiedad, ejercicio físico elevado o brusco

Tabla de síntomas (basada

en un artículo del Dr. Daniel Kastner)

¿Cómo se puede detectar?



Se detecta clínicamente (síntomas y signos), por la respuesta positiva a la colchicina (remite la enfermedad con el tratamiento correcto) y los antecedentes familiares porque, aunque hay una prueba genética, esta puede dar negativa al haber muchas variaciones genéticas aún no estudiadas.

Sin embargo es recomendable una prueba genética para saber si la mutación que se posee es conocida y actuar en función de ello (la enfermedad evoluciona de forma diferente dependiendo de la mutación).

En 1997, el gen causante de la FMF fue identificado y se desarrolló un test sanguíneo para el análisis de las mutaciones. En este test sanguíneo, las mutaciones del gen FMF pueden buscarse, pero debido a dificultades técnicas y a razones genéticas, sólo es posible identificar dos mutaciones en sólo un 60% de los pacientes con FMF. Sin embargo, es necesario luchar por esta prueba, porque dependiendo de la mutación que presente el paciente su enfermedad

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es

puede desarrollarse de una forma diferente. Es necesario que cada paciente y cada médico conozca la/s mutación/es que presenta el paciente para poder ser tratado de manera correcta y preventiva. La elaboración de un diagnóstico genético es un tema principal para la investigación.

En el laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico de Barcelona se inició una Unidad de diagnóstico de Síndromes febriles como la FMF en el año 1998 y desde entonces han realizado el estudio a 375 familias distintas con uno o más miembros afectados de fiebre periódica. En el transcurso de estos últimos años se han ido identificando nuevas enfermedades que presentan una clínica similar a la FMF pero que se producen por la alteración de genes distintos al de la FMF.

En éste laboratorio se realiza el estudio de las mutaciones asociadas a los diferentes síndromes hereditarios de fiebre periódica (HPFS) que incluyen FMF, TRAPS, HIDS, Musckle-Wells, PFAPA, Urticaria Familiar Fría, (FCU) y CINCA. En la actualidad, existen distintos tratamientos que son efectivos en algunas de estas enfermedades mientras que en otras no tienen ningún efecto. Por este motivo, es muy importante llegar a un diagnóstico lo mas acertado posible para poder iniciar la terapia que mejor combata los síntomas de cada paciente. Para ello, el estudio genético puede ayudar a precisar el diagnóstico en caso de sospecha clínica y confirmar el tipo de síndrome que padece. Es cierto que en algunos casos no es posible llegar a un diagnóstico genético de la enfermedad exacta. Actualmente es posible diagnosticar genéticamente el 55% de los pacientes con síndromes de fiebre periódica que llegan para estudio. A este grupo de pacientes con un diagnóstico genético claro se les puede iniciar el tratamiento mas adecuado para solucionar sus síntomas teniendo en cuenta la alteración responsable de su clínica. En el resto de pacientes en los que actualmente, no se puede detectar la base genética de su enfermedad se puede iniciar un proceso de tratamiento con los diversos fármacos que disponemos actualmente para tratar los síndromes de fiebre periódica y que van desde la Colchicina hasta las nuevas terapias biológicas de ultima generación.

TABLA I	
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FMF	
<i>Procesos quirúrgicos</i>	
Apendicitis aguda	
Perforación intestinal	
Colecistitis aguda	
<i>Procesos no quirúrgicos</i>	
Brote ulceroso	
Pancreatitis recurrente	
Dolor abdominal secundario a la diabetes mellitus descompensada	
Crisis hemolítica	
Porfiria aguda intermitente	
Intoxicación por plomo	
Insuficiencia suprarrenal aguda	
Edema angioneurótico	
Lupus eritematoso sistémico	
Migraña abdominal	
Artritis crónica juvenil	

<http://fmf.portalsolidario.net/>

645 378 068 / 658 078 630

fiebre_mediterranea_familiar@yahoo.es