



Síndromes de fiebre recurrente y su relevancia en la medicina contemporánea

Armando Rojo Enríquez*

Resumen

Los síndromes autoinflamatorios (SAI) o también conocidos como síndromes de fiebre recurrente familiar (SFRF), son una entidad rara y poco conocida, con alta relevancia clínica. Son caracterizados por fiebre e inflamación grave recurrente sin causa aparente y con remisión espontánea. Los episodios se asocian a elevación de reactantes de fase aguda. Su principal característica es que no son mediados por anticuerpos o linfocitos T. Se originan en defectos genéticos que derivan en trastornos de regulación de la inmunidad innata. Se han descrito seis SFRF, entre los cuales se incluyen el síndrome periódico asociado al receptor del $TNF\alpha$ (TRAPS), la fiebre mediterránea familiar (FMF), hiper IgD (HIDS), síndrome de Muckle-Wells (MW), síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío (FACS) y la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal (NOMID/CINCA). MWS, FACS y CINCA también son conocidos como síndromes asociados a criopirinas. De manera más reciente se han descrito otros síndromes, como la fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA), el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) y el síndrome Blau.

Palabras clave: Síndromes de fiebre recurrente familiar, síndromes autoinflamatorios.

Summary

Autoinflammatory syndromes (AIS), also known as hereditary periodic fever syndromes (HPFS) are a rare and poorly known entities, with high clinical relevance. Characterized by recurrent fever and severe inflammation of unknown cause and with spontaneous remission. The episodes are associated with elevated acute phase reactants. Its main feature is not mediated by antibodies or T lymphocytes. Originate from genetic defects that result in disorders of regulation of innate immunity. Six HPFS have been described, which include periodic syndrome associated with $TNF\alpha$ receptor (TRAPS), familial Mediterranean fever (FMF), hyper IgD (HIDS), Muckle-Wells syndrome (MW) inflammatory syndrome related to the familiar Cold (FACS) and systemic inflammatory disease of neonatal onset (NOMID/CINCA). MW, FACS and CINCA are also known as cryopyrin associated syndromes. More recently syndromes have been described as recurrent fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA), the syndrome of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) and Blau syndrome.

Key words: Hereditary periodic fever syndromes, auto-inflammatory syndromes.

Abreviaturas

SAI: Síndromes autoinflamatorios, SFRF: Síndromes de fiebre recurrente familiar, TRAPS: Síndrome periódico asociado al receptor del $TNF\alpha$, FMF: Fiebre mediterránea familiar, HIDS: Hiper IgD, MW: Síndrome de Muckle-Wells, FACS: Síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío, NOMID/CINCA: Enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal, PFAPA: Fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, Síndrome de artritis piogénica estéril, PAPA: pioderma gangrenoso y acné, Síndrome Blau, TNF: Factor de necrosis tumoral, 1 TNFRSF1A: Receptor de TNF tipo, PCR: Proteína C reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular, Interleucina 1 (IL-1), MVK: Mevalonato kinasa, IgD: Inmunoglobulina D, IgA: Inmunoglobulina A, FN-KB: Factor nuclear kappa B, FDA: Food and Drug Administration.

* Residente de Segundo Año Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Armando Rojo Enríquez. Correo electrónico: roea90@hotmail.com

Aceptado: 25-06-2009.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios (SAI) o también llamados síndromes de fiebre recurrente familiar (SFRF), son una entidad rara y poco conocida en el ámbito médico, sin embargo tienen una alta relevancia clínica. Son caracterizados por episodios de fiebre e inflamación grave recurrente, sin causa aparente y con remisión espontánea. Los episodios se asocian a elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, fibrinógeno, leucocitosis y amiloide A sérico). Su principal característica es que no son mediados por anticuerpos ni linfocitos T, lo que los diferencia de las enfermedades autoinmunes. Se originan en defectos genéticos que derivan en trastornos de regulación de la inmunidad innata.

El término SAI fue propuesto por Kastner y O'Shea en 1999, describiendo un grupo de entidades de etiología no infecciosa, sin componente autoinmune o asociado a inmunodeficiencias, cursando con una desregulación inflamatoria determinada genéticamente.

Se han descrito seis SFRF, entre los cuales se incluyen el síndrome periódico asociado al receptor del TNF α (TRAPS), la fiebre mediterránea familiar (FMF), hiper IgD (HIDS), síndrome de Muckle-Wells (MW), síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío (FACS) y la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal (NOMID/CINCA).

MWS, FACS y CINCA también son conocidos como síndromes asociados a criopirinas.

De manera más reciente se han descrito otros síndromes, como la fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA), el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) y el síndrome Blau¹⁻⁴ (Cuadro I).

OBJETIVO

Contribuir con la difusión de información de estas entidades raras y poco conocidas, pero que representan un reto diagnóstico para el médico, ya que estos pacientes son valorados por múltiples especialistas de acuerdo a las manifestaciones predominantes que presenten; sin embargo, el reconocimiento temprano puede prevenir diversas morbilidades, por lo que es importante estar familiarizado con las características clínicas, la fisiopatogenia y las opciones terapéuticas disponibles.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL TNF (TRAPS)

También llamado fiebre familiar de Hibernia, reportado por primera vez en 1982 en una gran familia irlandesa.

escocesa.⁵ Es una enfermedad con carácter autosómico dominante, con penetrancia incompleta; se han descrito más de 80 mutaciones en el brazo corto del cromosoma 12. La edad de presentación inicia, en promedio, a los tres años, pero tiene un rango tan amplio que abarca desde las primeras semanas del nacimiento hasta los sesenta años de edad.⁶

Inicialmente el TNF se une al receptor TNFRSF1A, esto a su vez provoca cambios conformacionales en el dominio extracelular, generando señales intracelulares que favorecen la inflamación. Al activarse el receptor, la porción extracelular es liberada por medio de una proteasa, manteniéndose unido al TNF como receptor soluble, limitando la acción sobre las células. Las diferentes mutaciones en el cromosoma 12p involucran principalmente la porción extracelular del receptor, generando una reducción en la acción de la proteasa, permitiendo que el TNF permanezca unido a su receptor, manteniendo un estímulo inflamatorio y reduciendo el nivel de TNFR soluble.⁷

Las manifestaciones clínicas son fiebres prolongadas, con un promedio de cinco a veintidós días, con recurrencias cada cinco semanas. El segundo síntoma en frecuencia es el dolor abdominal asociado a peritonitis aséptica o inflamación de la musculatura de la pared abdominal. En tercer lugar se encuentran las manifestaciones mucocutáneas, conformadas por eritema macular migratorio con extensión centrífuga del tronco a las extremidades. Las mialgias migratorias siguen en frecuencia, con la principal característica de ser secundarias a fascitis. La presencia de edema periorbitario es una característica frecuente, aunque se han reportado casos de conjuntivitis, uveítis y epiescleritis. Aunque ninguna manifestación clínica puede considerarse completamente específica, clásicamente, las mialgias localizadas de carácter migratorio, las placas de edema eritematoso y el edema periorbitario se consideran características de este síndrome.⁸⁻¹⁰ El factor desencadenante no se conoce claramente, aunque algunos pacientes lo relacionan a trauma o estrés.

Los principales datos de laboratorio incluyen reactantes de fase aguda, junto con datos de una intensa reacción inflamatoria, destacando leucocitosis con desviación a la izquierda, PCR, VSG, proteína sérica amiloide y trombocitosis. En algunas ocasiones puede haber anemia normocítica normocrómica y aumento policlonal de inmunoglobulinas, sin detección de autoanticuerpos.

En cuanto al tratamiento, se caracteriza por no responder a colchicina, a diferencia de otros síndromes, ya que no ha mostrado efectividad en la prevención de los ataques ni en la reducción de riesgo de desarrollar amiloidosis; sin embargo, los glucocorticoides, al inicio de los ataques, han mostrado eficacia, disminuyendo la severidad, pero no previenen la recurrencia de los ataques. Actual-

Cuadro I.

Rasgos	FMF	TRAPS	HIDS	FCAS	MW	NOMID	PFAPA
Ascendencia principal	Judía, turca, árabe	Escocesa, irlandesa	Holandesa, francesa	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Herencia	Autosómico recesivo	Autosómico dominante	Autonómico recesivo	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Ninguno
Locus	16p13	12p13	12q24	1q44	1q44	1q44	Ninguno
Gen afectado	MEFV	TNFRSF1A	MVK	CIAS1	CIAS1	CIAS1	Ninguno
Edad de inicio (años)	< 20	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1	< 4
Duración de ataque (días)	1-3	> 14	3-7	< 2	1-2	6 meses	3-6
Abdominales	Peritonitis estéril	Dolor severo	Dolor, diarrea y vómito	No	No	No	Dolor
Pleuríticas	Frecuente	Frecuente	No	No	No	No	Poco comunes
Cutáneas	Eritema tipo erisipeloide	Placas eritematosas dolorosas	Máculas, pápulas y púrpura	Maculo-pápulas	Urticaria	Urticaria	Úlceras aftosas y faringitis
Reumatológicas	Monoartritis, mialgias	Mialgia circunscrita	Artritis oligosimétrica	Poliartralgias	Poliartralgia, dolores lancinantes en partes distales de extremidades	Cambios destructivos progresivos, proliferación masiva de cartílago	Poco comunes
Conjuntivitis	No	Frecuente	No	Muy frecuente	No	Uveítis	Poco común
Linfadenopatía	Rara	Común	Común	No	No	Rara	Común y dolorosa
Exacerbaciones con exposición al frío	No	No	No	Invariable	Raras	No	No
Sordera neurosensorial SNC	No	No	No	No	Común	Común	No
Amiloidosis	Común	25%	< 10%	< 10%	25%	No se sabe	No
Análisis	Inhibidor C5 bajo en líquidos serosos	↓ TNFRSF1A (< 1 ng/mL)	↑ IgD (> 100 UI/mL)	↑ VSG, leucocitosis	↑ VSG, leucocitosis	↑ VSG, leucocitosis	↑ VSG, leucocitosis
Tratamiento	Colchicina	Corticoesteroides	Ninguno	Anakinra, rilonacept	Anakinra, rilonacept	Anakinra	Corticoesteroide, tonsilectomía
Tratamientos que requieren estudio adicional	Antagonistas de IL-1 y TNF	Etanercept, anakinra	Anakinra, antagonistas de TNF	Canakinumab	Canakinumab	Canakinumab, talidomida	Colchicina, cimetidina, montelukast

Abreviaturas: FMF, fiebre mediterránea familiar; TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor TNF; HIDS, síndrome hiper-IgD; FCAS, síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío; MW, síndrome Muckle-Wells; NOMID, enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal; PFAPA, Fiebre periódica acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral; VSG, velocidad de sedimentación globular; IgD, inmunoglobulina D; TNFRSF1A, receptor a TNF tipo 1

mente se ha reportado el empleo de etanercept en el control de los síntomas agudos y la reversión y/o disminución en la progresión de la amiloidosis. El etanercept es un agente biológico anti-TNF, compuesto de una porción de inmunoglobulina humana unida a dos receptores del TNF; se une al TNF y lo inactiva biológicamente, impidiendo que se una a los receptores situados en las membranas de las células encargadas de la respuesta inflamatoria. De esta manera se produce un bloqueo del mecanismo inflamatorio inducido por el TNF. Por otra parte, el uso de etanercept asociado a corticoesteroides disminuye los periodos febriles, actuando como ahorrador de esteroide. Se ha estudiado el uso de anakinra, el cual es una forma recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1 humana, producida a partir de tecnología DNA recombinante. Su mecanismo lo ejerce al neutralizar la actividad biológica de la IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) inhibiendo de forma competitiva al IL-1RI. De esta forma evita la transducción de la señal y la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2 y/o la producción de colagenasas por parte de las células sinoviales, fibroblastos y condrocitos. Anakinra se ha utilizado en un reporte de caso, por lo que la IL-1 tendría un papel en la patogenia.^{11,12} La complicación más severa del TRAPS es la amiloidosis, con afectación renal predominante, determinado el pronóstico de la misma.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)

Descrita por primera vez por Janeway y Mosenthal en 1908. Es una enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por periodos recurrentes de fiebre y serositis. Constituye el SFRF más frecuente, puede afectar a cualquier grupo étnico, pero con mayor predilección sobre poblaciones de la Cuenca del Mediterráneo, como los judíos sefardíes, ashkenazis, armenios y turcos, disminuyendo la incidencia en italianos, griegos y japoneses. El 80% de los pacientes debutan con la sintomatología antes de los 20 años, siendo la relación hombre-mujer de 1.5:2.1.^{13,14}

La fisiopatogenia involucra una mutación en el gen MEFV en el brazo corto del cromosoma 16; este gen codifica la proteína pirina o marenostina^{15,16} que contribuye a la inhibición de la proteína ASC que libera la caspasa-1 y por lo tanto la producción de IL-1 β y FN-KB.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por episodios febriles autolimitados con duración breve (6 a 96 horas), asociados a artritis monoarticular (rodillas, tobillos y caderas en orden de afectación) y dolor abdominal secundario a peritonitis con la posible formación de bridas, provocando oclusión intestinal. La formación de eritema erisipeloide localizado en región anterior de piernas y dorso de los pies que coincide con los episodios febriles es otro

signo distintivo. Otras manifestaciones asociadas son: mialgias, serositis (pleuritis y pericarditis principalmente), vasculitis (púrpura de Henoch-Schönlein y poliarteritis nodosa), escroto agudo y meningitis aséptica.^{17,18}

Los hallazgos de laboratorio incluyen marcadores de respuesta inflamatoria y reactantes de fase aguda como leucocitosis, proteína C reactiva, VSG, fibrinógeno y proteína amiloide sérica A.¹⁹

La amiloidosis secundaria (AA) es la complicación más grave y la principal causa de mortalidad, involucrando principalmente los riñones.^{20,21}

El tratamiento de elección es la colchicina, previene la recurrencia de los ataques en un 60%, con una resistencia farmacológica del 5 al 10%. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg diarios, para evitar los episodios febriles y como prevención del desarrollo de amiloidosis AA. No tiene acción sobre un brote ya instaurado. En pacientes con resistencia o intolerancia a la colchicina se ha reportado el uso de infliximab, etanercept, interferón alfa y talidomida. De manera más reciente y de acuerdo con la fisiopatogenia de la FMF se ha utilizado anakinra como bloqueador de los receptores de IL-1 β como alternativa al tratamiento.²²⁻²⁵

SÍNDROME DE HIPER IGD (HIDS)

Descrito por primera vez en 1984 en Holanda, es un trastorno autosómico recesivo, con mayor incidencia en población con ascendencia alemana, francesa e italiana. La relación hombre-mujer es de 1:1. La fisiopatogenia involucra una mutación en el gen MVK, el brazo largo del cromosoma 12.

Dentro de la patogenia ocurren mutaciones en el gen MVK, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (cromosoma 12q24) que codifica una mevalonato kinasa (MVK), relacionada a la síntesis de colesterol y de isoprenoides. El aumento de ácido mevalónico en orina es producido a raíz del déficit de MVK, desencadenando episodios de inflamación, esto debido al aumento de ácido mevalónico o déficit de metabolitos, como los isoprenoides y el colesterol.²⁶⁻²⁹

Se desconoce cómo la alteración y el déficit de la MVK conllevan al aumento de IgD, desencadenando la sintomatología. Por otra parte, los aumentos de IgD producen elevaciones de IL-1 y TNF.^{30,31}

El inicio de la sintomatología puede ocurrir desde los seis meses de vida caracterizado por episodios febriles con una duración de tres a seis días, con intervalos de recurrencia de cuatro a seis semanas, principalmente en la adolescencia, con limitación durante meses a años. Las principales manifestaciones clínicas incluyen linfonodos cervicales, cefalea, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, artralgias, artritis que involucra grandes articulacio-

nes, eritema pleomórfico y en ocasiones hepatoesplenomegalia. Los ataques pueden desencadenarse por estrés, infecciones virales y trauma, con tendencia a la disminución en la edad adulta.³² Los hallazgos de laboratorio incluyen aumento de IgD (> 100 UI/mL), aunque también puede haber aumento de IgA, así como los reactantes de fase aguda como PCR, VSG y proteína amiloide sérica durante los periodos febriles.³³

En la actualidad, no se cuenta con un tratamiento satisfactorio. Se han utilizado glucocorticoides, colchicina y talidomida, siendo ineficaces. Existen reportes con buenos resultados empleando anakinra y etanercept, aunque faltan estudios con mayor número de pacientes.³⁴⁻³⁶

De cualquier forma, el pronóstico es favorable, ya que, a pesar del aumento de amiloide sérico, el desarrollo de amiloidosis es poco frecuente y la artritis no provoca daño articular.

SÍNDROMES ASOCIADOS A CRIOPIRINAS

Como se mencionó anteriormente, estos síndromes comparten una mutación en común, localizada en el cromosoma 1p, involucrando el gen CIAS-1, que codifica la proteína NALP3 o criopirina, resultando en la producción de una proteína criopirina hiperreactiva, lo cual genera un incremento en la respuesta inflamatoria, que a su vez estimula la producción de IL-1 β y FN-KB. Los síndromes asociados a criopirinas son MWS, FACS y CINCA. En general, estos síndromes se manifiestan con una herencia autosómica dominante, caracterizados por fiebres recurrentes de inicio en la infancia, con la presencia de eritema urticariforme no pruriginoso y artritis.

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS (MW)

Es una enfermedad rara, con herencia autosómica dominante, que inicia al nacimiento o en la infancia temprana. Se caracteriza por episodios febriles agudos, acompañados de dolor abdominal, urticaria, artritis de grandes articulaciones y conjuntivitis, con una duración de 24 a 72 horas. En algunas ocasiones la complicación de esta enfermedad es una sordera neurosensorial progresiva y amiloidosis multiorgánica AA. Entre los factores agravantes y desencadenantes se encuentra la exposición al frío y a la humedad. Los estudios de laboratorio demuestran elevación de reactantes de fase aguda durante el episodio agudo.^{37,38} Los hallazgos histológicos son similares a los observados en otros tipos de urticaria. Posterior a la irritación con frío, las lesiones dérmicas muestran edema con vasodilatación de pequeños vasos, infiltración primordialmente por neutrófilos, pudiéndose observar eosinófilos y mononucleares.³⁹

A la fecha no existe un tratamiento eficaz de la enfermedad, aunque los estudios sugieren que el empleo de colchicina y altas dosis de corticoesteroides producen un efecto favorable en la intensidad y recurrencia de los ataques. Se ha reportado el uso de anakinra con buenos resultados, sugiriendo que la IL-1 tiene un rol importante en la patogénesis de la inflamación asociada a mutaciones en NLRP3, aunque el efecto a largo plazo aún se desconoce. En 2008 la FDA aprobó el uso del rilonacept, el cual es un antagonista de IL-1 β de larga duración. Se trata de una molécula de fusión formada por el componente extracelular del receptor de la IL-1 y la porción Fc de IgG, bloqueando la unión a los receptores de superficie celular, siendo el medicamento de elección en la actualidad para MW y el resto de enfermedades asociadas a criopirinas, ya que se han demostrado mejorías en los síntomas articulares, en el eritema, en las manifestaciones oftalmológicas y en el desarrollo de los episodios febriles.^{40,41}

SÍNDROME INFLAMATORIO FAMILIAR RELACIONADO AL FRÍO (FACS)

La urticaria familiar por frío o síndrome inflamatorio familiar relacionado al frío, es una enfermedad inflamatoria sistémica, de carácter autosómico dominante, descrito por primera vez en 1940. Se caracteriza por urticaria, artralgias, conjuntivitis y fiebre posterior a la exposición al frío. La diferencia de FACS con otros síndromes autoinflamatorios es que el principal desencadenante es la exposición al frío; la edad de presentación es en los primeros 6 meses de vida y los episodios generalmente duran menos de 24 horas.

Los criterios clínicos de diagnóstico propuestos para FACS son: episodios febriles recurrentes e intermitentes, junto con eritema que se desencadenan posterior a la exposición al frío, tanto de manera natural, experimental o ambas; patrón con herencia autosómica dominante; edad de comienzo en menores de 6 meses; duración de los ataques: menos de 24 horas; conjuntivitis asociada con los ataques y ausencia de sordera neurosensorial, edema periorbitario, linfadenopatía y serositis.⁴² Los hallazgos de laboratorio, además de la elevación de reactantes de fase aguda, incluyen la elevación de los niveles de IL-6, mientras que el número de mastocitos como los niveles de histamina son normales. El patrón histológico en la biopsia de piel revela un infiltrado inflamatorio intenso con dilatación de los vasos sanguíneos. Este infiltrado incluye neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, con moderado edema en epidermis. La inflamación crónica perivascular con neutrófilos y mononucleares intersticiales se ha reportado como el principal hallazgo histológico.⁴³

El tratamiento de elección es con antagonistas recombinantes del receptor de IL-1 (rilonacept y anakinra) los cuales han demostrado su eficacia en pacientes con FACS y MW, disminuyendo los síntomas y los niveles de proteína amiloide sérica.^{44,45}

ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA DE INICIO NEONATAL (CINCA/NOMID)

El síndrome CINCA (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular) fue definido como entidad independiente en 1981. Se caracteriza por inicio en el periodo neonatal y la tríada característica de eritema, meningitis aséptica crónica y artropatía. Las manifestaciones típicas incluyen eritema migratorio urticariforme, fiebre, adenopatía, hepatoesplenomegalia y artropatía severa y deformante.

A la exploración física existen anomalías morfológicas que confieren un aspecto característico como raíz nasal ancha, dedos en palillo de tambor, frente prominente y manos y pies gruesos. Los estudios de laboratorio revelan anemia con leucocitosis persistente, elevación de VSG y niveles elevados de eosinófilos en LCR, suero y tejidos. Los estudios de imagen incluyen radiografía o resonancia magnética de las rodillas, ya que en la mayoría de los pacientes se evidencian cambios epifisiales prácticamente patognomónicos como sobrecrecimiento óseo y deformidad de articulaciones.⁴⁶⁻⁴⁸

El tratamiento de elección es el antagonista del receptor de IL-1 anakinra, el cual ha demostrado su efectividad en los tres síndromes asociados a criopirinas.^{49,50} El pronóstico depende de la progresión de la sordera y el daño visual, con el consiguiente empeoramiento de las manifestaciones del sistema nervioso central. La mayoría de las muertes son debidas a infecciones, vasculitis y amiloidosis.

FIEBRE PERIÓDICA ACOMPAÑADA DE ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS (PFAPA)

Es un síndrome esporádico, no hereditario, que se manifiesta por episodios febriles de tres a seis días cada tres a ocho semanas, asociados a faringitis exudativa o no exudativa, linfadenopatías cervicales dolorosas y aftas orales dolorosas; los brotes se inician entre los 2 a 4 años de vida y finalizan habitualmente antes de los 10 años. Se presentan con cefalea intensa, dolor abdominal, escalofrío y fatiga. La fisiopatogenia y prevalencia son desconocidas. Entre los episodios, los pacientes están asintomáticos y mantienen un crecimiento normal. El diagnóstico requiere descartar fiebre infecciosa, neutropenia cíclica, TRAPS, HIDS y FMF.⁵¹

En cuanto a la terapia, los antiinflamatorios no esteroideos presentan escasa utilidad. La mayoría mejora con ciclos cortos de tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/d.

Anecdóticamente se ha utilizado cimetidina 2-4 mg/kg/d con efecto poco claro; también se han realizado tonsilectomías con resolución de las crisis.⁵²

SÍNDROME DE ARTRITIS PIOGÉNICA ESTÉRIL, PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉ (PAPA)

Es un síndrome raro, descrito en 1997 en dos grupos de familias, con herencia autosómica dominante, caracterizado por artritis pauciarticular destructiva de codos, rodillas y tobillos, que se manifiesta en la primera década de la vida, acné severo en la adolescencia y pioderma gangrenoso, con punción estéril de abscesos. La patogenia involucra una mutación en el gen PSTPIP1 que codifica una proteína que se une a la pirina.^{53,54} Tal mutación incrementa la unión de esta proteína a la pirina, con lo cual disminuye la inhibición sobre la proteína ASC. Se ha utilizado terapia con glucocorticoides, anakinra y etanercept.^{55,56}

SÍNDROME DE BLAU

Es una enfermedad autosómica dominante, descrita en 1995 en cuatro generaciones de un grupo familiar. Consiste en inflamación granulomatosa de la piel, ojos y articulaciones. Se manifiesta con artritis en los primeros años de vida con granulomas en articulaciones evidenciados mediante biopsia y exantema eritematoso papular transitorio.

La fisiopatogenia es debida a una mutación en el cromosoma 16q en el gen CARD 15, que codifica la proteína NOD2, en forma similar a la criopirina, la cual posee tres dominios: un dominio CARD, otro NOD y un dominio LRR que reconoce muramil dipéptido presente en bacterias. Una vez activado por este último, NOD2 interactúa con la proteína RICK, en lugar de la proteína ASC, que finalmente activa al FNKB.^{57,58} No existe un tratamiento de esta enfermedad, pero se ha demostrado un adecuado control con antiinflamatorios no esteroideos y prednisona.

CONCLUSIÓN

Los síndromes de fiebre recurrente familiar o síndromes autoinflamatorios son una entidad rara y poco conocida en el ámbito médico; sin embargo, cuentan con gran relevancia, ya que comparten algunas características clínicas con las enfermedades autoinmunes. Tanto las enfermedades autoinmunes como autoinflamatorias se encuentran asociadas al incremento en la inflamación, relacionadas inicialmente con la respuesta innata para posteriormente involucrar a la respuesta adaptativa. Estas enfermedades se caracterizan principalmente por desregulación inmunológica, como principal mecanismo fisiopatogénico, expresado

de forma variada y compleja, con afectación de diferentes órganos y sistemas, mimetizando distintas patologías, pero siempre manteniendo a la fiebre recurrente como dato característico. Debido a esto es necesario contar con mayor información acerca de estas entidades, ya que entre más se conozcan y entiendan los mecanismos involucrados en su fisiopatogenia, permitirán un mejor reconocimiento y el descubrimiento de mejores estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS

- McDermott MF, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *Neth J Med* 2001; 59(3): 118-125.
- McDermott MF, Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(6): 511-516.
- Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-117.
- Hoffman H, Simon A. Recurrent febrile syndromes what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 249-256.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982; 51(204): 469-480.
- Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J et al. The enlarging clinical, genetic and populations spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8): 2181-2188.
- Masson C, Simon V, Hoppe E, Insalaco P, Cisse I, Audran M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 284-290.
- Hull K, Drewe E, Aksentijevich I et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* (Baltimore) 2002; 81: 349.
- Hull K, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2189-2194.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
- Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. Prospective study of antitumor necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of antitumor necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* (Oxford) 2003; 42: 235-239.
- Simon A, Bodar E, Van der Hist JG et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med* 2004; 117: 208-210.
- Padeh S, Berkun Y. Autoinflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 585-623.
- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y et al. Familial Mediterranean fever at the millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-297.
- 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(4): 797-807.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997; 17(1): 25-31.
- Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, Turgan C, Turkmen A, Akpolat I, Danaci M, Besbas N, Akpolat T. Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4): 281-287.
- Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90(10): 643-647.
- Ozel AM, Demirtürk L, Yazgan Y et al. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 504-509.
- Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M et al. International Study Group for phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1706-1712.
- Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Gucer S, Ozen S 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(11): 1921-1923.
- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
- Zemer D, Revanch M, Pras M, Modan B, SchorS, Sohar E et al. A controlled trial of colchicine in preventing attack familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-934.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Linka E, Neudorf U, Schafer C, Stojanov C, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: e474-e483.
- Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 695-696.
- Cuisset L, Drenth JP, Simon A et al. Molecular analysis of MVK and enzymatic activity in hiper Ig-D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 260-266.
- Houten SM, Kuis W, Durán M et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-177.
- Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:(8386) 1087-1090.
- Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10): 2794-2803.
- Drenth JP, Göertz J, Daha MR, van der Meer JW. Immunoglobulin D enhances the release of tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta as well as interleukin-1 receptor antagonist from human mononuclear cells. *Immunology* 1996; 88: 355-362.
- Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpuch M, Grateau G, Ravet N. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 2007; 46(10): 1597-1600.
- Drenth JP, Haagsma J, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Baltimore: Medicine* 1994; 73: 133-144.
- Klasen IS, Goertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JM, Drenth JP. Hyperimmunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(1): 58-61.
- Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2645.

35. Topaloglu K, Ayaz NA, Waterham HR, Yüve A, Gumruk F, Sanal O. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008; 27(10): 1317-1320.
36. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005; 63(7): 260-264.
37. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new herodofamilial syndrome. *QJM* 1962; 31: 235-248.
38. Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K, Sawai N, Kobayashi S, Shigemura T, Yasui K, Koike K. Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(3): 864-868.
39. Haas N, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol* 2004; 151(1): 99-104.
40. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2583-2584.
41. Hoffman H, Throne M, Amar N, Sebai M, Kivitz A, Kavanaugh A, Weinstein S, Belomestnov P, Yancopoulos G, Stahl N, Mellis S. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2443-2452.
42. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autonomic dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 615-620.
43. Shpall RL, Jeffes EW, Hoffman HM. A case of familial cold autoinflammatory syndrome confirmed by the presence of a CIAS1 mutation. *Br J Dermatol* 2004; 150(5): 1029-1031.
44. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364(9447): 1779-1785.
45. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2432-2442.
46. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987; 66: 57-68.
47. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3340-3348.
48. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71(1): 198-203.
49. Frenkel J, Wulffraat NM, Kuis W. Anakinra in mutation-negative NOMID/CINCA syndrome: comment on the articles by Hawkins et al and Hoffman and Patel. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3738-3739; author reply 3739-3740.
50. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 581-592.
51. Padeh S, Breznick N, Zemer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98.
52. Abramson JS, Givner L, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 119.
53. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 611-615.
54. Wise C, Gillum J, Seidman C, Lindor N, Veile R, Bashardes S, Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11(8): 961-969.
55. Dierselhuis M, Frenkel J, Wulffraat N, Boelens J. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 406-408.
56. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A et al. Abnormal production of the tumour necrosis factor alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr* 2004; 145: 851-855. Erratum in: *J Pediatr* 2005; 146: 193.
57. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappa B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005; 105(3): 1195-1197.
58. Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, De Marchi M, Peserico A. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: A 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmun Rev* 2009; 8 (3): 228-232.