

# Dolor torácico y disnea como manifestaciones iniciales de fiebre mediterránea familiar. Reporte de caso

María Cristina Moreno del Castillo,\* Pedro Gómez Romero,\* Víctor Manuel Ángel Juárez,\*\*  
José Halabe Cherem\*

## RESUMEN

La fiebre mediterránea familiar es un trastorno autosómico recesivo perteneciente a los síndromes autoinflamatorios. Está caracterizada por fiebre periódica, serositis, artritis y manifestaciones cutáneas. La amiloidosis AA representa la complicación más importante a largo plazo, llegando a causar insuficiencia renal crónica. La piedra angular del tratamiento es la colchicina. Debido a una baja prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, presentamos el caso de un paciente que acudió con disnea de medianos esfuerzos, dolor precordial, fiebre y antecedente de presentar dolor abdominal de tres meses de evolución. Después de ser hospitalizado para su evaluación y tratamiento, se realizó el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar, que se confirmó por el reporte genético de la mutación V726A en el gen MEFV. Esta enfermedad se debe considerar como un diagnóstico diferencial en todos los pacientes pertenecientes a grupos étnicos en riesgo, debido a la efectividad y accesibilidad del tratamiento.

**Palabras clave:** Dolor torácico, disnea, fiebre mediterránea familiar, colchicina, pericarditis.

**Nivel de evidencia:** IV.

*Chest pain and dyspnea as initial manifestations of Mediterranean familial fever: A case report*

## ABSTRACT

*Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive disorder belonging to autoinflammatory syndromes. It is characterized by periodic fever, serositis, arthritis and skin manifestations. AA amyloidosis is the most important long-term complication, causing chronic renal failure. The cornerstone of treatment is colchicine. Due to a low prevalence of this disease in our country, we present the case of a patient who presented himself with dyspnea during mild exertion, chest pain, fever and history of abdominal pain during the past three months. After being admitted for further evaluation and treatment, the diagnosis for familial Mediterranean fever was made, and it was confirmed by genetic studies that showed a MEFV gene mutation V726A. This disease should be considered as a differential diagnosis in all patients with ancestry at risk, due to the effectiveness and accessibility of treatment.*

**Key words:** Chest pain, dyspnea, familial Mediterranean fever, colchicine, pericarditis.

**Level of evidence:** IV.

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Cardiología.

Centro Médico ABC, México, D.F.

Recibido para publicación: 04/12/2013. Aceptado: 23/03/2014.

Correspondencia: José Halabe Cherem

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Miguel Hidalgo, México, D.F.

México. Tel.: (55) 5230 8000.

E-mail: jhalabe@hotmail.com

## Abreviaturas:

FMF = Fiebre mediterránea familiar.

VSG = Velocidad de sedimentación globular.

PCR = Proteína C reactiva.

IgD = Inmunoglobulina D.

PRR = Receptores de reconocimiento de patrones.

PMAP = Patrones moleculares asociados a patógenos.

IL-1 = Interleucina-1.

SAA = Proteína amiloide sérica A.

TNF = Factor de necrosis tumoral.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) fue descrita por primera vez por Janeway y Mosenthal en 1908.<sup>1</sup> En 1997, dos grupos independientes en Estados Unidos y en Francia describieron la mutación en el gen MEFV que codifica una proteína llamada «pirina» o «marenostrina» (pirina: «fuego y fiebre», grupo estadounidense; marenostrina: *«mare nostrum»*, grupo francés).<sup>2</sup> Es una enfermedad casi exclusiva de personas del Mediterráneo: judíos sefarditas, árabes, turcos y armenios.<sup>3,4</sup> Existen países en los cuales no se ha encontrado un solo caso. Se ha reportado la presencia de la FMF en países norafricanos, Grecia, Creta, Francia, Alemania, Italia y Estados Unidos; en Japón existen aproximadamente 100 casos reportados.<sup>5</sup> En México, un seguimiento de 20 años publicado en 2004 informó la presencia de la enfermedad en 52 pacientes del Distrito Federal. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 3:2. Su inicio suele ser antes de los 20 años, aunque el primer episodio puede presentarse mucho después. La gravedad de las manifestaciones suele disminuir con la edad.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo es informar de un caso de FMF en un paciente con una presentación poco característica de la enfermedad.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 47 años de edad, judío sefardita, con carga genética para deficiencia del factor V de Leiden. Antecedentes de hipertensión arterial sistémica de tres años de evolución, manejada con candesartán; deficiencia del factor V de Leiden en tratamiento con ácido acetilsalicílico, e hipercolesterolemia de tres años de evolución, controlada con rosuvastatina. Durante los tres meses previos a su ingreso presentó dolor abdominal difuso e intermitente con predominio en los cuadrantes derechos, con náusea y vómito sin relación con la ingesta. Fue ingresado al Servicio de Medicina Interna con un cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por disnea de medianos esfuerzos, fiebre de 38 °C, escalofríos y dolor precordial opresivo que no se modificaba con la actividad física pero sí con la inspiración profunda y que se irradiaba a la axila izquierda y a la región supraescapular ipsilateral. En la exploración física, sólo se encontró dolor a la palpación superficial y profunda en los cuadrantes derechos, sin datos de irritación peritoneal u otros hallazgos patológicos. Su electrocardiograma mostró ritmo sinusal, sin datos de isquemia o ne-

crosis. También se realizó medición de enzimas cardíacas, incluida la troponina I, las cuales resultaron normales. En la telerradiografía de tórax y el ecocardiograma transtorácico no se encontraron alteraciones. Otros estudios paraclínicos no mostraron datos de importancia, salvo un aumento en los niveles de proteína C reactiva (PCR) de 1.81 mg/dL.

Durante su estancia hospitalaria presentó episodios de dolor abdominal intenso con las mismas características del que había padecido durante los tres meses previos. Se realizó una tomografía computada de abdomen con doble contraste en la que no se observaron alteraciones; una panendoscopia reportó gastroduodenitis erosiva.

Dado el antecedente ancestral y a pesar de no haber presentado un cuadro previo en su infancia o adolescencia, se pensó en la posibilidad de un cuadro de FMF, por lo que se solicitó un estudio genético y se inició tratamiento con colchicina –1 miligramo cada 12 horas–, con una importante remisión de la sintomatología a las 48 horas de estancia intrahospitalaria. Paralelamente, se descartó porfiria aguda intermitente, saturnismo y síndrome hiper IgD. El estudio genético informó a las dos semanas la presencia de la mutación V726A en el gen MEFV, confirmándose de esta manera el diagnóstico.

En los meses subsecuentes, durante su seguimiento por consulta externa, el paciente ha continuado el tratamiento con colchicina a dosis de 1 miligramo al día. En dos ocasiones suspendió el medicamento, presentando nuevamente episodios de disnea, dolor precordial y fiebre, que remiten en 24-48 horas después de reiniciar la colchicina. La evaluación de su función renal se ha mantenido sin alteraciones.

## DISCUSIÓN

La FMF es un trastorno autosómico recesivo con mutaciones en el gen MEFV. En la mayoría de los pacientes con FMF se encuentran mutados ambos alelos del gen, pero existe una menor proporción de pacientes heterocigotos; también hay pacientes en los que no es posible documentar mutación alguna, lo que sugiere una penetrancia parcial y una expresión variable. El gen MEFV se localiza en el cromosoma 16p13 y contiene 2,300 nucleótidos codificantes que se ensamblan en 10 exones. En exón 10 codifica a la porción C-terminal de la pirina, incluyendo el dominio SPRY, que está implicado en la regulación negativa de la respuesta inflamatoria. En este exón se encuentran las mutaciones más frecuentemente asociadas con la FMF (M680I, M694V, M694I y V726A).

En el caso que describimos, el paciente presentó una mutación heterocigota en el exón V726A.

La FMF pertenece a las enfermedades autoinflamatorias y a los síndromes febriles periódicos; se considera el de mayor prevalencia dentro de estos grupos.<sup>2,4</sup> No existe un acuerdo global en cuanto a la definición de los síndromes febriles periódicos, pero se pueden definir como tres o más episodios de fiebre de duración variable en un periodo de seis meses, separados por intervalos de tiempo de al menos una semana libre de síntomas. En la definición se excluye la recaída febril de una enfermedad previa conocida.<sup>1</sup>

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una activación anómala de la respuesta inmune innata. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, la respuesta no está mediada por anticuerpos ni por linfocitos T activados, sino por la activación no regulada de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estos receptores pueden estar localizados en la superficie celular (receptores tipo Toll) o se pueden encontrar dentro del citoplasma (NOD like receptors, NLR). Cuando los NLR detectan PAMP se forma un inflamósoma –el cual se define como un complejo multi-proteico dentro de macrófagos y neutrófilos– capaz de activar la caspasa-1, que a su vez, estimula la producción de IL-1 $\beta$ . El inflamósoma mejor caracterizado es el que se asocia al receptor intracelular de la familia de los NLR, llamado NALP3.<sup>2,7</sup> Este último está constituido por las proteínas NALP3, ASC, cardinal y pirina, que se activan en respuesta a diversos estímulos y reclutan a la caspasa-1 en el citoplasma para que active la producción de IL-1 $\beta$  a partir de pro-IL-1 $\beta$ . La pirina es una proteína constituida por tres dominios: PYD-BBCC-SPRY. El dominio PYD es necesario para la activación de ASC y CARDINAL. El dominio SPRY de la pirina inhibe la función de la caspasa-1, de NALP3, así como de la pro-IL-1 $\beta$  y, de esta forma, inactiva al inflamósoma. La pro-IL-1 $\beta$  compite con la unión de la BBCC al SPRY.<sup>8,9</sup>

En la mayoría de los pacientes se describe un periodo prodrómico caracterizado por malestar general, mialgia, artralgia, cefalea, náusea, vómito, constipación o diarrea, disnea, lumbalgia, astenia y ansiedad. Suele preceder al ataque por 17 horas y las manifestaciones son generalmente leves. Nuestro paciente debutó con dolor torácico, fiebre, disnea y, al interrogatorio dirigido, refirió haber presentado dolor abdominal intermitente de tres meses de evolución acompañado de náusea y vómito. Durante las crisis, las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia

incluyen fiebre (98 a 100% de los casos) de 38 a 40 °C con duración de 12 a 72 horas que no disminuye con antibióticos y resuelve de forma espontánea;<sup>4,6</sup> dolor localizado y/o difuso en el abdomen (95% de los casos) que puede llegar a manifestarse como síndrome abdominal agudo; manifestaciones osteoarticulares (75%), que pueden presentarse como artralgias, artritis no degenerativa o degenerativa, sacroilitis y poliartritis migratorias; dolor torácico (45% de los casos), como ocurrió en nuestro paciente, que suele deberse a pleuritis o pericarditis; la lesión cutánea descrita es eritema similar a erisipela (7 a 40% de los casos) y suele localizarse por debajo de las rodillas; además, se han descrito otras manifestaciones poco frecuentes como orquitis, meningitis, esplenomegalia y retinopatía.<sup>1,2,4,10</sup> Las crisis recurren en forma irregular y posterior a éstas los pacientes se mantienen asintomáticos.

No se conocen todos los factores desencadenantes, pero se han identificado el estrés físico y emocional, la menstruación, la exposición al frío, comidas ricas en grasas o lácteos, infecciones (*H. pylori*) y fármacos como el cisplatino.<sup>4,6,11</sup>

El diagnóstico de la FMF es clínico. En 1997 se propusieron los criterios de Tel-Hashomer (Cuadro I).<sup>12</sup> En 2002, en Montpellier se propuso simplificar los criterios de la siguiente manera: presencia de ataques típicos de fiebre y serositis aunados a una respuesta a la terapia con colchicina.<sup>4</sup> Además, existe un sistema de puntaje elaborado por Pras y colaboradores en 1998 para determinar la severidad del cuadro de FMF (Cuadro II).<sup>13</sup> Dentro de los valores de laboratorio que se pueden encontrar alterados se incluyen: leucocitosis con neutrofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), de la PCR y de la proteína amiloide sérica A (SAA). También puede cursar con aumento del fibrinógeno y presencia de microalbuminuria.<sup>2,7,10</sup> Se ha reportado una correlación entre los niveles de inmunoglobulina D (IgD) y

#### Cuadro I. Criterios diagnóstico de Tel-Hashomer.

Diagnóstico definitivo: 2 mayores y 1 menor o 1 mayor y 2 menores.

Diagnóstico probable: 1 mayor y 1 menor.

##### Criterios mayores

- Fiebre y serositis
- Amilodosis AA (sin factores de riesgo u otras enfermedades inflamatorias)
- Efectividad de la colchicina

##### Criterios menores

- Ataques recurrentes de fiebre
- Eritema erisipeloide
- Familiares con antecedente de fiebre mediterránea familiar

**Cuadro II.** Sistema de puntaje de severidad de Pras. Leve: 3-5, Intermedio: 6-8, Severo: >9.

Parámetro	Característica	Puntaje
Edad de inicio	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Número de ataques al mes	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artritis	Aguda	2
	Crónica	3
Eritema erisipeloide		2
Amiloidosis		3
Colchicina Dosis (mg/día)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

la severidad de las manifestaciones, en especial las articulares.<sup>14</sup> En el paciente que presentamos, sólo había un incremento de la PCR.

Cuando el diagnóstico no es claro o la presentación es atípica, como es el caso de nuestro paciente, se deben descartar otras causa de abdomen agudo, enfermedades ginecológicas, enfermedades articulares y reumatológicas. También deben excluirse otras causas de serositis, síndromes coronarios y neoplasias o infecciones crónicas que causen episodios de fiebre recurrente (Cuadro III). Así mismo, se debe pensar en causas sistémicas, como otros síndromes autoinflamatorios (síndrome hiper-IgD y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral alfa -TNF $\alpha$ -).<sup>15-18</sup> El síndrome hiper-IgD se caracteriza por mutaciones en el gen de la mevalonato quinasa (enzima de la vía biosintética del colesterol) y está caracterizado por linfadenopatías cervicales, una elevación sérica de IgD (>100 IU/mL), con una presentación característica antes del año de edad; es más frecuente en población francesa y holandesa.<sup>15</sup> El síndrome periódico asociado al receptor del TNF $\alpha$  es causado por mutaciones en el gen TNFR1 que codifica el receptor del TNF $\alpha$ ; está caracterizado por conjuntivitis y mialgia, niveles séricos bajos del receptor TNF $\alpha$  tipo 1 (<1 ng/mL) y se presenta más frecuentemente en escoceses e irlandeses.<sup>3</sup> En nuestro caso, descartamos causas quirúrgicas de síndrome abdominal agudo, infecciones, un infarto agudo de miocardio, porfiria aguda intermitente, saturnismo y síndrome hiper-IgD.

**Cuadro III.** Diagnóstico diferencial.

Dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apendicitis</li> <li>• Diverticulitis</li> <li>• Colecistitis</li> <li>• Pielonefritis</li> <li>• Enfermedad pélvica inflamatoria</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Endometriosis</li> <li>• Síndrome de intestino irritable</li> <li>• Angioedema</li> <li>• Epilepsia abdominal</li> </ul>
Dolor torácico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolia pulmonar</li> <li>• Síndromes coronarios</li> <li>• Pleuritis de otro origen</li> <li>• Pericarditis de otro origen</li> </ul>
Dolor articular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gota</li> <li>• Pseudogota</li> <li>• Artritis idiopática juvenil</li> <li>• Espondiloartropatía</li> </ul>
Fiebre recurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Infecciones crónicas</li> </ul>
Enfermedades sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome hiper-IgD</li> <li>• Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral alfa</li> <li>• Porfiria aguda intermitente</li> <li>• Saturnismo</li> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> </ul>

La amiloidosis AA representa la complicación más importante a largo plazo de la FMF, con una localización predominantemente renal. Antes de la introducción de la colchicina, 60% de los pacientes mayores a 40 años de edad presentaban amiloidosis, y ésta representaba la mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.<sup>3,19</sup> Se demuestra con la presencia de proteinuria, síndrome nefrótico y falla renal crónica. Existen factores de riesgo para presentar amiloidosis; el principal factor de riesgo genético es la mutación M694V del gen MEFV, mientras que la mutación V726A está asociada con una incidencia baja de amiloidosis.<sup>4</sup> En los casos ocurridos fuera del Mediterráneo, esta complicación es poco frecuente. En un estudio realizado en la ciudad de México, ningún paciente presentó esta complicación, a pesar de haberse reportado en su estudio genético tanto la mutación M694V como la mutación V726A,<sup>6,20-22</sup> lo que sugiere que el desarrollo de amiloidosis renal tiene una importante influencia ambiental aún no iden-

tificada. El paciente que reportamos ha permanecido monitorizado y no ha presentado datos de falla renal.

La piedra angular del tratamiento es la colchicina, propuesta en 1972 por Goldfinger. Ésta se une a la  $\beta$ -tubulina intracelular y de esta forma previene la mitosis, la quimiotaxis neutrofílica, y reduce la expresión de moléculas de adhesión; previene los ataques febriles en un 60% de los pacientes y reduce el número de ataques en un 20 a un 30%. La dosis recomendada es de 0.3 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis, con una dosis máxima de 3 mg/día. Los efectos adversos más comunes incluyen diarrea y dolor abdominal. Algunos efectos menos frecuentes son miopatía, neuropatía y leucopenia. Para aumentar la tolerancia a la colchicina se puede sugerir una dieta baja en lactosa y eliminar focos infecciosos (*H. pylori*, granulomas dentales, etcétera).<sup>3</sup> La dosis de colchicina se ajusta con base en los niveles de la SSA, que deben de permanecer <10 mg/L.<sup>1</sup> Para el 5 a 10% de pacientes no respondedores, se ha propuesto el uso de interferón-alfa [1], anti-IL-1 (anakinra), anti-TNF (etanercept, thalidomida, infliximab) e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

Es importante tomar en cuenta la presencia de síndromes febriles periódicos en cierto grupo de pacientes, puesto que la falta de conocimiento de estas enfermedades y la poca sospecha clínica pueden llevar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. En este caso, que se presentó con un cuadro clínico atípico de dolor precordial sin pericarditis documentada y sin historia de crisis previas que lo llevaron a buscar ayuda médica, fue precisamente la sospecha clínica y el interrogatorio dirigido lo que hizo posible el diagnóstico y tratamiento oportuno con colchicina, el cual es muy específico, accesible, eficaz y con capacidad de prevenir la amiloidosis. Ésta puede llevar a insuficiencia renal crónica, una complicación grave y costosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estébanez M, Gómez J, López M, Pagán B, Barbado FJ. Fiebre periódica hereditaria. *An Med Int.* 2008; 25 (2): 93-97.
2. Vergara C. Síndromes autoinflamatorios. *Rev Chi Reumatol.* 2008; 24 (4): 206-211.
3. Drenth JPH, Van-Der-Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001; 345 (24): 1748-1757.
4. Fonnus C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G et al. Familial Mediterranean fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine.* 2009; 76: 227-233.
5. Ben E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (10): 1447-1453.
6. Halabe J, Pérez-Jiménez C, Nellen H, Mercado M, Sigala C, Castaño-González J. Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento durante 20 años. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 135-138.
7. Efthimiou P, Flavell RA, Furlan A, Gasbarrini G, Gava A, Kone-Paut I et al. Autoinflammatory syndromes and infections: pathogenetic and clinical implications. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (1 Suppl 48): S53-61.
8. Papin SI, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 $\beta$  processing. *Cell Death & Diff.* 2007; 14: 1457-1466.
9. Drenth JPH, van der Meer JWM. The inflammasome -a line-backer of innate defense. *N Engl J Med.* 2006; 355 (7): 730-732.
10. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. *Rheumatology.* 2008; 47: 946-951.
11. Ávila MR, Halabe J, Lifshitz A. Patogenia de la fiebre mediterránea familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 1987; 25: 321-325.
12. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (10): 1879-1885.
13. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998; 75 (2): 216-219.
14. Medlej M, Petit I, Adib S, Chouery E, Salem N, Delague V et al. Familial Mediterranean fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9: 849-854.
15. Mañé F, Raggio V. Fiebre mediterránea familiar: una afección frecuentemente subdiagnosticada. *Rev Med Urug.* 2006; 22: 231-235.
16. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007; 65 (9): 318-324.
17. Halabe J, Rábago J. Abdomen agudo no quirúrgico como presentación clínica de fiebre mediterránea. *Rev Invest Clin.* 2007; 59 (3): 212-218.
18. Halabe J. Abdomen agudo no quirúrgico. *Cir Ciruj.* 2004; 72: 163-164.
19. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (6): 1862-1866.
20. Halabe-Cherem J, Lifshitz-Guinzberg A, Mercado-Atri M, Islas-Andrade S, Mougrabi MM, Lisker R. Fiebre mediterránea familiar en la ciudad de México. *Rev Invest Clin.* 1986; 38 (4): 398-393.
21. Halabe J, Hamui-Sutton A, Cohen-Cohen A, Sacal-Dumani E, Shuchleib-Cung A, Nellen-Humme H et al. Pericarditis recurrente y fiebre mediterránea familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009; 47 (2): 211-214.
22. Ávila MR, Halabe J, Lifshitz A. Patogenia de la fiebre mediterránea familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 1987; 25: 321-325.